

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Pierre CHAUMERLIAC

Né le 10 novembre 1941 à CLERMONT-FERRAND (Puy-de-Dôme)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

HYPERCORTICISMES PARANEOPLASIQUES

(A propos de 3 observations)

Président : Mr. Henri BRICAIRE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550205_0005

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Pierre CHAUMERLIAC

Né le 10 novembre 1941 à CLERMONT-FERRAND (Puy-de-Dôme)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

HYPERCORTICISMES PARANEOPLASIQUES

(A propos de 3 observations)

Président : Mr. Henri BRICAIRE, Professeur



A ma Mère, A mon Père, A ma Fiancée

A ma Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Qu'il trouve ici l'expression déferente de mes remerciements pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la Présidence de cette thèse, et pour l'enseignement que j'ai reçu dans son Service.

Qu'il soit assuré de mon plus respectueux et profond attachement, et de toute ma reconnaissance pour la bienveillance qu'il a eu à mon égard.

A Monsieur le Docteur J. P. LUTON

Il m'a inspiré ce travail; qu'il me permette de lui
témoigner ici toute ma reconnaissance pour tous les conseils
qu'il n'a cessé de me donner pour cette étude, et durant
toutes mes années de médecine, en m'apportant un soutien
permanent durant toute cette période.

A Monsieur le Docteur J. LEPRAT
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de ma gratitude pour l'aide qu'il a bien voulu
nous apporter.

Qu'il soit assuré de mes plus respectueux sentiments.

A Monsieur le Professeur Gilbert DREYFUS

Qu'il me permette de lui exprimer ici toute mon admiration
et ma reconnaissance la plus profonde pour la bienveillance
qu'il a eu à mon égard.

A Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

Qu'il me permette de lui exprimer ma gratitude pour
l'enseignement que j'ai reçu chez lui et ma reconnaissance
pour l'accueil qu'il m'a fait dans son service.

A mes Maitres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur J. VILLIAUMEY, mon cousin

Monsieur le Professeur J. BAUMAN

Monsieur le Professeur RUBENS-DUVAL

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Monsieur le Professeur CACHIN

Monsieur le Professeur BOUVIER

A Monsieur le Professeur J. VAYSSE

A Madame le Professeur Agrégé G. DELZAN

A Monsieur le Professeur J.L. DE GENNES

A Monsieur le Professeur M. GRIVEAUX

A Monsieur le Professeur Agrégé D. LAPLANE

A Monsieur le Professeur Agrégé MOLINAR

A Monsieur le Docteur J. COURYARET

A Monsieur le Docteur J. JOLY

A Monsieur le Docteur PERGOLA

A Monsieur le Docteur A. THENOT

A Madame le Docteur F. PEILLON

Nous exprimons nos remerciements au Professeur VILLEY

pour avoir pu étudier l'observation d'une de ses patientes.

A mes Maitres des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Ils guidèrent mes premiers pas qu'ils soient assurés de
ma gratitude.

I N T R O D U C T I O N

Les syndromes endocriniens paraneoplasiques ont été l'objet de nombreuses études, leur intérêt a pris assez récemment un regain d'actualité avec la mise au point de dosages d'hormones ou de produits "hormonaux-like", soit dans le plasma, soit dans des fragments tumoraux. Notre propos est dans ce travail les Hypercorticismes paranéoplasiques.

Ainsi seront exclus les hypercorticismes rencontrés au cours des tumeurs surrénales, qu'il s'agisse de tumeurs malignes du Cortex, de certains pheochromocistomes, ou encore de tumeurs de l'hypophyse.

Le syndrome de Cushing Paraneoplasique réalise un hypercorticisme secondaire à une stimulation du cortex surrénal par une substance à action corticotrophique ; cette substance est identique sur le plan biochimique à la corticotrophine hypophysaire, et également dans les rares études entreprises sur le plan immunologique (LANDON (105) STROTT NUGENT (175) JANNETT (89) MAC GAURRY (111)).

Ainsi actuellement la mise en évidence d'une concentration très élevée de corticotrophine dans une tumeur, semble être l'une des preuves les plus sûres pour affirmer un hypercorticisme paraneoplasique, sans que cela ne préjuge en rien du mécanisme de production de la corticotrophine par la tumeur.

Nous rapporterons tout d'abord dans ce travail trois observations d'hypercorticismes paranéoplasiques recueillies dans le Service de notre Maître le Professeur H. BRICAIRE à l'Hôpital Cochin.

Ces 3 observations font partie d'une statistique de 112 syndromes de Cushing étudiés depuis 1953. Il s'agit de deux cancers du pancréas, et d'un thymome malin.

Nous les comparerons aux données de la littérature et nous apporterons dans un troisième chapitre une synthèse des hypercorticismes paraneoplasiques.

Notre protocole d'exploration est le suivant :

I - Dosages hormonaux statiques.

A - Fonction minéralocorticoïde

1) Le dosage de l'aldostérone urinaire de 24 heures :

- sous régime normosale, la normale est de :
1 à 5 microgrammes par 24 heures
(technique de WETTSTEIN et NEKER)

2) Le dosage de la tétrahydroaldostérone :

- sous régime normalement salé, la normale est :
de 40 à 60 microgrammes par 24 heures.

B - Androgènes corticosurrénaux

1) 17 cétostéroïdes totaux urinaires

- normale :
chez l'homme 12 à 20 mg par 24 heures
chez la femme en phase folliculinique 6 à 10 mg par
24 heures.
- par la méthode de ZIMMERMANN

2) Le dosage chimique clectif de la Déhydroépiandrosterone

- normale : ils représentent 15 % des 17 cétostéroïdes totaux.

soit : 1 à 3 mg/par 24 heures chez l'homme

soit : 0,5 à 2 mg chez la femme

Méthode de MALASSIS

C - Hormones glucocorticoides

1) 17 oH corticoides dans les urines

normale : 4 à 6 mg par 24 heures chez l'homme

: 3 à 5 mg par 24 heures chez la femme

Méthode de PORTER et SILBER

2) Cortisol plasmatique

est dosé par la méthode fluorométrique de De NOOR

taux moyen : 15 à 25 microgrammes pour 100 millilitres
à 8 heures du matin.

D - Oestrogenes : en microgrammes par 24 heures

Normale : 5 chez l'homme

15 à 25 chez la femme

Méthode de JAYLE

E - Pregnandiol : en milligrammes par 24 heures

Normale : 2 à 4 chez l'homme

2 à 6 chez la femme

Méthode de BONGIOVANNI

F - Pregnantriol : en milligrammes par 24 heures

Normale : inférieur à 0,3

Méthode de BONGIOVANNI

II - Explorations dynamiques

A - Test de stimulation à la corticotrophine naturelle

- 75 unités internationales sont injectées en perfusion veineuse de 8 heures dans un volume de 500 millilitres de sérum glucosé.
- les éliminations stéroïdiennes urinaires des 24 heures

sont examinées le jour précédent, le jour de la perfusion, le lendemain.

Chez le sujet normal l'élévation est de :

- 3 à 10 mg par 24 heures pour les 17 cétostéroïdes totaux
- 8 à 20 mg par 24 heures pour les 17 OH corticoides totaux

B - Test de stimulation rapide à la Beta - 1 - 24 - corticotrophine (SYNACTHENE)

- Dosage du cortisol plasmatique par la méthode fluorométrique de De MOOR.

Chez le sujet à jeun à 8 h du matin ou la cortisolémie se situe immédiatement sur le versant descendant de la courbe; puis il est pratiqué une injection consécutive immédiate de 0,25 mg de synacthène par voie intramusculaire. Trente minutes après injection : nouveau dosage de la cortisolémie.

- chez le sujet normal : l'élévation se situe entre 50 et 100 % par rapport au taux de base

C - Test de Freinage renforcé de LIDDLE pratiqué d'emblée

- a) 8 milligrammes de dexaméthasone pendant 5 jours (observation n° 1)
- b) 8 milligrammes pendant 3 jours (observation n° 3)
- c) avec dosage des éliminations stéroïdiennes urinaires des 24 heures et de la cortisolémie avant et après freinage.
 - ce test se propose de séparer les syndromes de Cushing tumoraux qui résistent totalement à la freination, et les hypercorticismes secondaires à un dérèglement fonctionnel de la commande, au cours desquels s'observe une chute d'au moins 50 % des 17 OH corticoides.

D - Test de "freination minute" à la Dexaméthasone

- la dexaméthasone est administrée à minuit, à la dose de 1 milligramme par voie orale.
- la cortisolémie est dosée à 8 h le lendemain matin.
- ce dosage peut être comparé à la cortisolémie de base recueillie la veille à la même heure.

- une cortisolémie supérieure à 20 microgrammes pour 100 millilitres, permet de classer le sujet comme porteur d'un hypercorticisme.

E - Le test à la lysine - Vaso - pressine

Une injection de 10 unités intramusculaire est pratiquée au temps 0 avec dosage du cortisol - plasmatique, et de la corticotrophine plasmatique aux temps 0, 5, 20, 30, 60, 95, 120 minutes

- à la 30ème ou 60ème minute, les chiffres du cortisol doivent dépasser 16 milligrammes pour 100 ml
- et l'augmentation par rapport au taux de base doit dépasser 5 microgrammes pour 100 ml

I e C H A P I T R E

LES O B S E R V A T I O N S D U S E R V I C E
DE N O T R E M A I T R E
LE P R O F E S S E U R H . B R I C A I R E

Ière Observation

Madame Marguerite GA.... âgée de 28 ans, originaire de Normandie, est adressée dans le service au début de décembre 1963.

1°) C'est au cours d'une quatrième grossesse que les premiers troubles sont apparus en juillet 1963 : tension artérielle systolique à 16, albuminurie avec oedème des membres inférieurs, et surtout diabète qui nécessite d'emblée des doses relativement élevées d'insuline. Cette grossesse se termine six semaines avant terme par un accouchement prématuré d'un enfant mort et macéré.

Dès lors, des modifications morphologiques surviennent, le diabète s'aggrave, les règles ne réapparaissent qu'une seule fois en octobre 1963 et seulement vingt-quatre heures.

2°) Madame GA.. est hospitalisée tout d'abord dans le service du Docteur Leménager, au centre hospitalier régional de Caen, où le diagnostic d'hypercorticisme est porté. Différentes explorations sont pratiquées, en particulier :

- un bilan radiologique montrant une ostéoporose vertébrale ;
- un bilan biologique : Glycémie variant entre 2 et 3 g/l ; Réserve alcaline, 119 volumes ; Kaliémie, 120 mg/l ; Protides, 57 g/l ;
- un bilan hormonal (tableau) qui révèle déjà des éliminations stéroïdiennes particulièrement élevées ;
- un rétro-pneumo-péritoine ne permet pas de mettre en évidence de tumeur surrénale.

En raison de l'aggravation rapide de cet hypercorticisme, la malade est transférée dans le service.

3°) A son entrée dans le service, le tableau clinique est des plus évocateurs :

A) Le syndrome d'hypercorticisme métabolique est manifeste, comme en témoignent :

- a) Un faciès lunaire, une obésité tronculaire avec "Buffalo-neck";
- b) Une atrophie cutanée, avec des ecchymoses multiples et des vergétures pourpres étendues ;

- c) Une amyotrophie prédominant sur les racines, responsable d'un syndrome myasthénique majeur ;
- d) Des douleurs lombaires permanentes, en rapport avec une ostéoporose que des examens radiologiques précisent à nouveau :
 - rachis : décalcification diffuse avec tassement cunéiforme de plusieurs vertèbres dorso-lombaires ;
 - crâne : ostéoporose localisée à selle turcique ;
 - les côtes ont par contre un aspect normal ;
- e) Un diabète, qui est très instable et nécessite des doses d'insuline ordinaire de l'ordre de 90 unités/24 heures en trois injections ;
- f) Une tension artérielle en permanence un peu élevée à 16-9.

B) Ce tableau clinique d'hypercorticisme métabolique ne s'accompagne pas de signes d'hyperandrogénie.

Certes, il existe une discrète acné, mais on ne note pas d'hypertrichose ou d'hirsutisme, seulement un léger duvet sur la lèvre supérieure ; les cheveux sont clairsemés dans la région temporale et sont très fins, la voix est typiquement féminine. Il n'y a pas d'hypertrophie clitoridienne.

c

C) Des troubles psychiques discrets avec tendance dépressive sont observés.

D) Aucun antécédent pathologique notable n'est retrouvé. Il n'existe, dans la famille, aucune notion d'obésité ni de diabète.

4°) Les examens complémentaires pratiqués dans le service fournissent les éléments suivants :

- Bilan hormonal (tableau I) confirmant l'élimination urinaire massive des métabolites d'origine surrénale et révélant aussi la présence de précurseurs (prégnandiol, prégnanetriol), en quantité anormale.
- Hémogramme : G.R., 3 760 000 (légère anisocytose) ; H. G., 70 % ; V.G., 0,96 ; G.B., 7 800 ; P.N., 79 ; lympho., 10 ; grands lympho., 11.
- Vitesse de sédimentation globulaire : première heure, 8 mm ; deuxième heure, 18 mm ; vingt-quatrième heure, 75 mm.
- Ionogrammes, établis alors que la malade recevait depuis le 18 novembre 1963, 2 g de potassium par jour (voie orale)

	11-12-1963	17-12-1963
	-----	-----
Hématocrite (p.100)	36	38
Electrolytes totaux (mEq/l) ..	310	310
Sodium (g/l)	3,30	3,25
Potassium (g/l)	0,165	0,210
Chlore (g/l)	3,60	3,60
Réserve alcaline (volumes) ...	66	71
Urée (g/l)	0,40	0,50

- Protides électrophorèse :

protides totaux (g/l)	68
albumine (p.100)	60
globuline - a ₁ (p. 100)	4,9
globuline - a ₂ (p. 100)	11,5
globuline - (p. 100)	12,8
globuline - (p. 100)	10,8

- Lipides totaux, 3,25 g/l ;

- calcémie, 88 mg/l ;

- Taux de prothrombine, 80 p. 100 ;

- Examens des urines : urines troubles, pH 6 ; albumine des vingt-quatre heures, 0,90 g ; peu nombreux cristaux d'oxalate ; quelques hématies ; réaction leucocytaire peu importante ; très nombreux bacilles Gram-négatif ; culture, colibacilles.

Cette infection urinaire cèdera après une cure de kiron et de chloramphénicol.

5°) L'intensité du syndrome métabolique tant clinique que biologique, l'évolution très rapide de cette affection, l'importance des désordres électrolytiques avaient fait évoquer tout d'abord un carcinome surrénalien, hypothèse qui ne s'était pas confirmée à la vue du rétropneumopéritoine et sera ultérieurement éliminée sur l'aspect anatomique et histologique des surrénales.

L'éventualité d'une hyperplasie surrénale secondaire à une tumeur extensive de l'hypophyse (comme il en a été rapporté plusieurs cas

ces dernières années) avait dû être ensuite écartée, sur les données négatives de la radiographie de la selle turcique et de l'examen ophtalmologique.

En l'absence de ces étiologies, une néoplasie viscérale avec hypercorticisme secondaire avait été évoquée, mais les différentes enquêtes (radiographie pulmonaire, transit gastroduodénal, urographie intraveineuse) n'avaient pas permis la découverte d'un foyer tumoral. On avait même, sur les seules notions cliniques et sur la précession d'un diabète sévère, soulevé l'hypothèse d'une origine pancréatique, mais aucune preuve n'avait pu être fournie du vivant de la patiente.

Au terme de ce bilan, on se trouve devant un hypercorticisme métabolique réalisant un syndrome de Cushing sévère et rapidement évolutif. En l'absence de toute notion étiologique particulière, et devant l'urgence d'une solution thérapeutique majeure, on pose l'indication d'une chirurgie surrénale.

6°) Le 14 janvier 1964, une surrénalectomie gauche est pratiquée par le Docteur Cachera dans le service du Professeur Ch. Dubost à l'hôpital Broussais.

- Compte rendu opératoire : "incision transversale antérieure extrapéritonéale prolongée dans le lit de la II^e côte. La loge surrénale est exposée avec quelques difficultés en raison de la conformation de la malade.

La glande est volumineuse, extrêmement friable, mais d'aspect non tumoral. Elle est noyée dans un feutrage adipeux très hémorragique. Elle présente un prolongement supéro-externe qui remonte à la face postérieure de la rate.

Dissection progressive de la glande en pratiquant l'hémostase pas à pas à l'électro-coagulation.

Surrénalectomie gauche avec ligature dernière du pédicule capsulaire moyen".

- Examen anatomo-pathologique : Surrénale très hypertrophique par hyperplasie de la zone fasciculée où l'on trouve quelques ébauches nodulaires.

Conclusion : Hyperplasie très nette du cortex surrénal affectant surtout la fasciculée, sans adénome nettement individualisé.

7°) Les suites opératoires sont marquées par un retard de cicatrisation, qui oblige à reporter la surrénalectomie droite prévue dans un deuxième temps.

Pendant toute cette période d'attente, l'évolution sera marquée par :

- l'instabilité du diabète ;
- plusieurs récidives de l'infection urinaire ;
- le retour à une hypokaliémie, malgré la prise régulière de potassium tous les jours (4 g par jour par voie orale) : le 14 avril, 0,110 g/l ; le 20 avril, 0,117 g/l ;
- la réduction du taux des 17-cétostéroïdes et des 17-OH-corticoïdes après une cure de M p'DDD à la dose de 2 comprimés par jour (Cf. tableau), cure entreprise avec l'espoir de mieux préparer la malade au deuxième temps opératoire.

TABEAU I

	DOSAGES STATIQUES CAEN NOVEMBRE 1963	1e JOUR : APRES ACTH IV 25 U EN 8 H. NOVEMBRE 1963	DOSAGES STATIQUES 14.12.1963 FREINATION DECTANCYL 8MG x 5 JOURS 19.12.1963	DOSAGES STATIQUE APRES SURRENALEC TOMIE GAUCHE 16 AVRIL 1964	TRAITEMENT Mp'DDD 20 JOURS : 2 COMPRIMES/JOUR 6 MAI 1964	
Volume urinaire (en ml/24 h)	1500	2000	640	1150	1460	1320
17 cétostéroïdes totaux (en mg/24 heures) ...	55,5	74	56,3	70	34,5	14,5
D.H.A. (en mg/24 h) ..			20,4			
17 OH corticoïdes (Porter et Silber) (en mg/24 h)	64,8	100,40	58,8	74,5	21,9	10,8
OEstrogènes (en /24h)			15			
Prégnandiol (en mg/24h)			19			
Prégnanetriol Bongiovan- ni (en mg/24 h.) ..			8,3			

Cependant le 19 mai, alors que la cicatrisation est pratiquement terminée, survient un malaise avec hyperthermie à 40°. Une cure de colimycine est entreprise (l'examen des urines montrant à nouveau une pyurie).

Le 22 mai, la température oscille autour de 38°5. En fin de matinée, la malade se plaint d'une douleur hémithoracique gauche brutale. Il existe un collapsus important. Le diagnostic d'embolie pulmonaire est discuté : un traitement anticoagulant était poursuivi depuis l'intervention, mais le taux de prothrombine du 20 mai 1963 était à 75 p. 100.

Malgré la réanimation et des perfusions d'héparine, Madame GA... décédait quelques heures plus tard.

8°) L'autopsie est pratiquée le 23 mai, dix-huit heures après le décès, et donne lieu aux constatations suivantes :

- appareil digestif : pas d'ascite, estomac et intestin d'aspect normal. Foie d'aspect normal, 2,600 kg. Rate normale, 170 g.
- Par contre, le pancréas est très augmenté de volume dans son ensemble, d'une dureté pierreuse.
- Appareil urinaire : Le rein droit pèse 300 g et contient une vingtaine de calculs. Le rein gauche, d'aspect normal, pèse 200 g.
- Petit bassin : L'utérus et les ovaires ont une morphologie normale.
- Surrénale droite : De volume normal mais paraissant très friable. Il n'est pas retrouvé de foyer surrénal aberrant.
- Poumons : Globalement infarcis ; on ne retrouve pas d'embol à la dissection de l'artère pulmonaire et de ses branches.
- Coeur : Poids, 400 g. ; aucune altération myocardique ou valvulaire observée.
- Cerveau : Aspect normal, poids 1,250 kg.
- L'hypophyse est de volume normal.

Examen Histologique (R. Tourneur). - La tumeur pancréatique est faite de la pullulation d'éléments cellulaires clairs sans désordres importants. Ils sont disposés, soit en groupements canaliculaires, soit en travées pleines ou en cordons endocrinoïdes assez proches de la structure langerhansienne. Le stroma tumoral est tantôt grêle, tantôt abondant et dense, fibro-hyalin.

Il s'agit donc d'un épithélioma pancréatique trabéculo-canaliculaire à différenciation langerhansienne partielle (nésidioblastome malin).

Un prélèvement de tissu adipeux juxta-pancréatique montre des lésions discrètes de stéatonécrose non hémorragique et sans caractères inflammatoires, donc probablement très récente.

La surrénale droite est le siège d'une hyperplasie modérée sans adénome. Elle est altérée par une nécrose récente non hémorragique.

L'hypophyse est normale, si l'on excepte quelques aspects d'hyalinisation de Crooke.

L'examen histologique des autres organes :

- le rein est altéré par des lésions disséminées abcédées, avec de nombreux exsudats purulents dans les tubes ;
- les ovaires sont scléreux, polymicro-kystiques, avec sclérose corticale et cicatrice de corps jaune ;
- le foie est modérément congestif ;
- le myocarde est normal ;
- les poumons sont le siège d'une apoplexie séro-hémorragique sans infarctus vrai.

Sur le plan anatomique sont donc à retenir les faits suivants :

1°) Il existe un carcinome pancréatique, vraisemblablement à évolution lente, trabéculo-canaliculaire, à différenciation langerhansienne partielle (nésidioblastome malin).

2°) Il existe une hyperplasie cortico-surrénale nette, sans adénome. L'hypophyse est tout à fait normale.

3°) L'évolution mortelle post-opératoire doit faire prendre en considération trois faits :

- la surrénale droite est nécrosées,
- il y a des lésions de pancréatite diastasique,
- et des lésions rénales de type septicémique.

2è Observation

Madame LUC... Gisèle âgée de 36 ans est :

A) Amenée à consulter le Professeur VILLEY à CAEN, en mai 1966 pour l'apparition d'une acnée, d'une hypertrichose, d'une hypertension à 17/12 des troubles morphologiques à type d'obésité faciotronculaire.

1°) Lors de l'examen : il est découvert une masse abdominale. L'on se trouve dès lors devant :

d'une part un tableau d'hypercorticisme
d'autre part une tumeur abdominale.

a) Des examens sont alors pratiqués :

- glycémie 1,27 grammes pour 100 ml
- un ionogramme plasmatique montre :
 - le sodium : 141 milli équivalent/litre
 - le chlore : 106 meq/litre
 - le potassium : 3 meq/litre
- La réserve alcaline est de : 37 meq/litre
- la calcémie à 85 mg

b) Il est alors pratiqué un bilan hormonal

- Les 15 céstéroïdes en milligrammes par 24 heures s'élèvent à 77,3 mg
- les 17 OH corticoïdes en milligrammes par 24 heures à 62 mg.

c) L'indication du Retropneumopéritoine est portée :

Il montre une opacité arrondie sus-rénale gauche de la taille d'une grosse orange.

2°) Il est alors pratiqué une surrénalectomie gauche (14 Juin 1966 - Docteur Godart)).

A) Lors de l'intervention : l'on retrouve une surrénale gauche un peu augmentée de volume, d'aspect non tumoral, la palpation révèle une tumeur pancréatique à la jonction de la tête et du corps grosse comme le poing.

B) L'examen histologique (Docteur Rousselot) a montré une augmentation de l'épaisseur de la corticale; dans la glomerulée les cellules ont souvent un protoplasme spongieux. Dans la fasciculée il existe des cellules claires à protoplasme spongieux, la médullaire est faite de cellules volumineuses, claires avec dans les travées conjonctives des amas assez denses de plasmocytes.

C) Ainsi est porté le diagnostic d'Hyperplasie surrénale gauche, qui joint à la notion de la masse abdominale fait suspecter le diagnostic de syndrome paraneoplasique.

B) La malade est alors adressée dans le service du Professeur Bricaire

1°) Lors de l'examen il existe un tableau d'hypercorticisme manifeste

A) En effet :

- Le faciès est lunaire, erythrosique, avec obésité facio-tronculaire.
- la peau est fine et sèche.
- il existe des ecchymoses accompagnées d'un purpura.
- les vergetures caractéristiques affectent le tronc et la racine des cuisses
- l'amyotrophie des membres inférieurs est importante, s'accompagnant d'une asthénie.
- la patiente qui pesait 58 kilogs pour 1 m 53, avait pris 2 à 3 kgs au début de la maladie.

B) Cet hypercorticisme métabolique se complète par :

- la présence de troubles génitaux : depuis mai 1966, il existe une amenorrhée secondaire. (la patiente a eu auparavant 5 grossesses normales, et des cycles menstruels normaux).
- d'une hypertension artérielle à 17/12 le bilan cardio-vasculaire étant normal par ailleurs.
- de troubles psychiques : tendance dépressive, indifférence à l'entourage.

- Il n'y a pas de signes tumoraux hypophysaire en particulier, pas de céphalées ni de troubles oculaires. La selle turcique est normale mais ostéoporotique.

2°) A cet hypercorticisme

A) s'associent quelques manifestations d'hyperandrogénie :

- hypertrichose modérée
- l'anugo
- il existe une alopécie fronto temporale

Mais la voix n'est pas modifiée, le clitoris est normal, la pilosité pubienne est de type féminin.

B) La masse abdominale demeure inchangée, de la taille d'une grosse orange. Cependant sous les fausses côtes gauches, ferme peu douloureuse ne donnant pas le contact lombaire.

3°) Résultats des diverses explorations

1°) Le bilan hématologique montre :

G.R. 3.600.000, HB : 75, G.B. 5.000 (PN : 13, E : 0, L : 5, M : 2); Plaquettes : 114.000, Hématocrite 37 %, VS. 116.143.

2°) Il existe un trouble de la glycoregulation manifeste sans cétose

- glycémie : 2 g par litre
- glycosurie : 10,20 g/ 24 heures

3°) Le bilan électrolythique pratiqué à plusieurs reprises montre une hypokaliémie, la réserve alcaline étant proche de la normale.

En milliequivalents par litre :

sodium	140	130
chlore	100	98
potassium	2,30	2,37
réserve		

alcaline	29	26
----------	----	----

La calcémie étant à 92 mg/ litre

La phosphonémie : 18 mg/ litre

4°) Les protides tautaux sont abaissés :

51,5 g/ litre avec une hyper globuline à 23 %

5°) Le bilan lipidique (Ø Laudat)

- Cholesterol 1,65

- Estérifié 1,05

6°) Il est pratiqué un bilan hormonal

Voir tableau II et III

TABEAU II

	Base	Stimulation ACTH 25 U IV 8 Heures		Synacthène ordinaire 0,25 mg IM
Steroides des 24 heures		2e Jour	3e Jour	
Urines : ml	260	1020	1340	
17 CS mg	27,5	29,2	39,3	
DHA mg	1,9			
170 H totaux mg	24,3	28,5	42,6	
Oestrogènes (mcg)	150			
P G (mcq)	17,3			
F S H 24 h. U Souris	à 5			
Aldosthone urinaire - Régime normo sodé mcq/ 24 h.	9			
Cortisol plasmatique	19h 75			à 8h 41
mcg / 100 ml	8h 80			à 8h 30 78
	15h45 73			

TABLEAU III

Test à la Lysine vasopressine 10 unités I M avec dosage de cortisol (mcg/100 ml) et d'A C T H (m U/ 100 ml)		
Temps	Cortisol	A C T H
17 heures avant :	76,5	0,50
30 ' après injection	67,5	0,65
120 '	83	0,33
180 '	75,5	
Test de freination minute Dexanethase 1 mg à 24 heures		
Avant la prise orale	Cortisol : 41 en mcg / 100 ml	75
Après la prise orale	Cortisol 60 à 8 h le lendemain matin	75

- Les éliminations hormonales sont donc toujours élevées, mais de façon moindre qu'avant intervention, il y a perte du rythme circadien du cortisol.

- Ce test de freinage est négatif

- Les deux tests de stimulations sont positifs

- La corticotrophine plasmatique est élevée avant toute exploration, elle s'élève sous lysine-vaso-pressine, le cortisol s'élève peu au cours de cette épreuve.

4°) Du fait d'un mauvais état général la patiente est mise sous O P' P DD

- en novembre 1966 (7 novembre) on commence par des doses de 4 grammes pour atteindre progressivement 14 grammes le 30.3.1967. Mais à ce moment la malade fait une insuffisance surrénale qui oblige à un traitement substitutif (30 mg d'hydrocortisone)
- en juin 1967 on tente une intervention exploratrice mais on doit se contenter de refermer
- Après une amélioration clinique et biologique transitoire sous OP'PDD l'état de la patiente s'aggrave, il existe une amyotrophie majeure, un état cachectique s'installe, la patiente décède le 16.3.1968.

5°) La vérification anatomique faite une heure après le décès (Hôpital de Caen)

A) Montre une énorme tumeur pancréatique adhérent à tous les organes de l'abdomen. Il existe de multiples métastases péritonéales, recto-vaginales, la surrénale droite restante est volumineuse.

6°) L'étude histologique a été pratiquée par le Docteur FOREST, service d'Anatomopathologie de l'Hôpital Cochin

a) La tumeur pancréatique présente une architecture de type endocrine monoforme : gros massifs, ou lobules anastomosés de façon irrégulière, se prolongeant parfois par des travées néoplasiques plus grêles.

Les éléments cellulaires néoplasiques sont faits de cellules cubiques ou polyédriques à cytoplasme clair et réduit. Le noyau à une chromatine régulière.

Les nucléoles sont peu volumineux, il existe quelques anomalies cytonucléocines.

b) La métastase péritonéale est constituée de travées tumorales présentant les mêmes critères histologiques que la tumeur pancréatique (les cellules se groupent en rosettes autour des capillaires)

c) Le nodule rectovaginal a un caractère tumoral identique.

d) De même pour les métastases hépatiques et tubo ovariennes. Par ailleurs les ovaires ne montrent pas d'autres anomalies, le ~~paren~~chyme thyroïdien revêt l'aspect histologique d'une glande peu active.

e) La surrénale droite est hyperplasiée

au total :

- Nésidioblastome malin avec métastases hépatiques, péritonéales, ganglionnaires, tubo-ovariennes, myonètre.

- Hyperplasie surrénale droite aux dépens de la fasciculée et de la réticulée.

7°) L'étude histologique de l'hypophyse a été pratiquée par le Docteur RACADOT.

L'hypophyse est dans un état de conservation satisfaisant, mais les cordons cellulaires anté-hypophysaires sont cependant très rétractés de sorte que les éléments non granuleux sont à peu près illisibles. Par contre on distingue très bien les cellules somatotropes qui sont nombreuses, très granuleuses et généralement petites, et des cellules erythrocytaires à grains de taille variable qui doivent être des cellules à prolactine. Divers types de cellules basophiles sont repérables, en particulier des cellules de Crooke nombreuses surtout dans la partie antérieure du lobe antérieur. La recherche systématique de cellules pouvant correspondre à des corticotropes n'a pas donné de résultats. L'état de conservation des cordons ne permet pas de se prononcer à ce sujet.

Il existe cependant un nombre assez élevé de cellules indifférenciées qui pourraient correspondre à des corticotropes au repos, mais aucune preuve objective de leur signification ne peut être avancée. On se trouve donc en présence d'une hypophyse témoignant d'un hypercorticisme par la présence de nombreuses cellules de Crooke.

8°) Par ailleurs

1°) Dans l'analyse de la tumeur pancréatique avec des colorations hypophysaires il n'a pas été noté de cellules pouvant évoquer des processus corticotrophiniques.

2°) Une extraction du facteur corticotrope tumoral a été pratiquée par le Docteur GIRARD.

3e Observation

Madame Bernadette Pil... âgée de 38 ans, originaire du Loiret, est adressée dans le service en mai 1968.

A) C'est en juin 1967 que sont constatés les premiers signes d'hypercorticisme :

Modification morphologique avec obésité facio-tronculaire et érythrose faciale, apparition d'une hypertrichose et d'une acné.

En décembre 1967, la patiente revoit son médecin traitant, en raison de l'apparition de douleurs dorso-lombaires, d'asthénie avec difficulté pour se redresser lorsqu'elle est accroupie, et d'une aménorrhée. Ce dernier constate alors, pour la première fois, une légère hypertension artérielle, 16-8.

B) A son entrée dans le service, le tableau clinique est des plus évocateurs :

1°) Un tableau d'hypercorticisme métabolique est manifeste, comme en témoignent :

- a) Un faciès lunaire, une obésité tronculaire avec un discret buffaloneck.
- b) Une atrophie cutanée modérée, avec quelques ecchymoses.
Par contre, on ne note pas de vergetures, il n'y a pas non plus de pigmentation anormale.
- c) Une amyotrophie prédominante sur les racines, responsable d'un syndrome myopathique (signe du tabouret +), un amaigrissement de 3 kg est constaté depuis un an (60 kg pour 1,66 m)
- d) Des douleurs lombaires peu intenses, mais permanentes, en rapport avec une ostéoporose débutante :
 - rachis, bassin : décalcification diffuse (un raccourcissement de 3 cm de la taille est constaté : 1,66 au lieu de 1,69 m) ;
 - crâne : ostéoporose localisée à la lame quadrilatère ;
 - les côtes : légère, décalcification.

- e) Un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, comme le suggèrent la glycémie à jeun : 1,20 g sans glycosurie des vingt-quatre heures, et la réponse à l'hyperglycémie provoquée par voie orale (cf. le tableau IV)
- f) Une tension artérielle permanente 18-9 : hypertension artérielle bien compensée, sans aucun retentissement, en particulier sur le coeur (volume normal sur le cliché thoracique et électrocardiogramme normal) et sur les vaisseaux périphériques (leur palpation est normale à tous les niveaux). Seuls au F.O. il existe un aspect stade I.

2°) A ce tableau clinique d'hypercorticisme métabolique s'associent quelques manifestations d'hyperandrogénie.

Il existe une discrète acné faciale et de la partie supérieure du dos, et une hypertrichose modérée (poils fins) de la lèvre supérieure, du menton et des favoris. Les cheveux sont clairsemés dans la région fronto-temporale, et sont très fins ; le cuir chevelu est séborrhéique. Il n'existe aucun autre signe de virilisation, la voix est typiquement féminine et il n'y a pas d'hypertrophie clitoridienne.

3°) Les troubles génitaux ont été signalés depuis décembre 1967. Ils sont constitués d'une aménorrhée et d'une baisse de la libido. La patiente signale par ailleurs quelques bouffées de chaleur.

L'examen gynécologique (Mme le Docteur Pasquier) ne montre pas d'anomalies. Le vagin et le col sont un peu violacés, la glaire cervicale n'est pas filante, l'utérus est en position intermédiaire (7 cm à l'hystérométrie). On ne perçoit pas les annexes. Deux tentatives de biopsie de l'endomètre s'avèrent infructueuses. Quant aux frottis, ils montrent une imprégnation oestrogénique peu élevée, s'accompagnant de phénomènes inflammatoires au niveau du col (frottis non suspect, classe II). Les dosages biologiques sont résumés dans le tableau IV.

4°) Des troubles psychiques modérés, avec tendance dépressive, sont observés. Il s'y associe une anxiété importante avec hyperémotivité et instabilité caractérielle.

5°) Le seul antécédent qu'il convient de mentionner est un goitre simple, traité en 1958 par du lugol. Ce goitre est du reste retrouvé à l'examen clinique ; il est asymétrique, avec un volumineux nodule au niveau du pôle inférieur du lobe droit. La patiente paraît, à l'examen clinique, euthyroïdienne. On ne retrouve dans la famille aucun antécédent d'obésité ou de diabète.

C) Les examens complémentaires pratiqués dans le service fournissent les éléments suivants :

1°) Bilan hormonal :

- a) Le diagnostic d'hypercorticisme est confirmé sur :
 - les anomalies des stéroïdes urinaires des vingt-quatre heures ;
 - la perte du rythme nyctéméral du cortisol plasmatique ;
 - le taux de production du cortisol plasmatique qui est élevé (tableau IV)
- b) Il n'y a aucun composé anormal dans les urines.
- c) Les anomalies sont stimulables (test à la B_1-24 corticotrophine ordinaire) et partiellement freinables à l'épreuve de Liddle (tableau V)

2°) Bilan ionique : En l'absence de tout traitement et sous régime normal, il n'y a pas d'hypokaliémie, mais une légère tendance d'alcalose.

Na (mg/l)		147	143
Cl (mg/l)		106	103
K (mg/l)		3,6	4
RA (mg/l)		28,5	30

3°) Bilan rénal : l'urée sanguine : 0,40 g/l ; créatinine sang : 6 mg/l. Il n'y a pas d'albuminurie des vingt-quatre heures. Le culot urinaire est normal et l'urographie intraveineuse ne montre aucune particularité.

4°) Protides électrophorèse : Protides totaux, 63 g/l, avec albumine, 62 p. 100 ; globulines, 38 p. 100 ; α_1 , 7 ; α_2 , 14 ; β , 10 ; γ , 7.

5°) Bilan phospho-calcique : calcémie, 102 mg/l ; calciurie des vingt-quatre heures, 605 mg ; phosphorémie, 28 mg/l ; phosphaturie des vingt-quatre heures, 594 mg ; phosphatases alcalines, 1,3 U.P.N.P.

6°) Bilan hématologique : G.R., 5.000.000 ; Hb, 105 p. 100 ; G.R., 10.800 (P.N., 75, P.E., 2 ; L., 22 ; M, 2) ; plaquettes, 230.000 ; au taux de prothrombine, 95 p. 100.

7°) Vitesse de sédimentation : 3 à la première heure ; 8 à la deuxième heure.

8°) Bilan lipidique (Docteur Laudat) : cholestérol total, 3,20 g/l ; lipides totaux, 7,02 g/l ; triglycérides, 0,85 g/l ; phospholipides 2,39 g/l.

TABLEAU IV - EVOLUTION DES PRINCIPALES DONNEES BIOLOGIQUES

	BILAN DE BASE (juin 1968)	15 JOURS APRES SURRENALECTOMIE (juillet 1968)	APRES EXERESE THYME (juillet-août 1968)			3 MOIS APRES EXERESE THYME (8 jours après la fin du traitement au cobalt)	1 MOIS APRES ARRET DE OP1000 (avril 1969)	3 MOIS APRES ARRET DE OP1000 (juin 1969)
			8 j.	15 j.	21 j.			
Stéroïdes des 24 heures:								
Urines (ml.).....	1100	1970	1760	1360	1400	1520	980	1140
17-CS (mg.)	28,4	17,1	7,7	6,7	11,7	19,7	6,9	9,6
DHA (mg.)	2,2			1,1		1,4	0,7	0,8
17-OH totaux (mg.).....	22	18,8	10,7	6,9	12,5	15,1	2	7
17-OH libres (mg.)	1,5	1,7			1			
17 OH-conjugués (mg.)..	20,5	17,1			11,5			
P.G. (mg.)	9,9							
O (mcg.)	traces							
Pgt. (mg.)	0,3							
T ₄ S (mg.)	0,2							
							6 mois	
							Néant	
17 H 4 aldo en mcg/24 h.		24,5			66	20		
Régime normo-sodé							6	22
G.U.T. 24 h. U. souris	+ limite 5 - 30					+ 5 - 10		
Taux de production								
H3 cortisol								
(N = 15 ± 3)	34							
Demie vie H3								
(N = 80 ± 10) cortisol	70							
Cycle nycthéral	8 h 26			8 h 12		6 h 13		
cortisol plasmatique		10 h 29						
(mct. pour 100 ml.)		14 h 30,29						
		18 h 28						
	20 h 27							
		23 h 35						
		6 h 38						
ACTH plasmatique								
Méthode biologique								
(milliunité p/100 ml)		10 h 0,17				8 h 0,13		
N = 0,21 ± 0,09								
Kaliémie mEq./l.....	3,6	5,5			4,2	4,3	3,9	4,1
Réserve alcaline	28,5	30			30	27	28,5	26
Hyperglycémie								
provoquée par voie								
orale 1g glucose/kg. :								
0	1,20				0,80			
30	1,80				1,05			
60	2,35				1,15			
90	2,15				1,20			
120	1,70				1,15			
150					1,10			

TABLEAU V

Tests dynamiques

		Base (Juin 1968)	3 semaines après exérèse du thymome (Aout 1968)	3 mois après exérèse du Thymome 8 jours après la fin du trai- tement au Cobalt (octobre 1968)
		0 1 2 3		0 1 2 3
		- - - -		- - - -
<u>Tests de freinage</u>				
Urines	1970	2500		1520 1800
8mg déxaméthasone / 24 h pendant trois jours.	17 - CS	17,1	12,6	19,7 14,1
	17 - OH	18,1	9,3	15,1 12
	Cortisol plasmati- que 10 h 29 28 20 25			
<u>Stimulation</u>				
Test à la B ₁ -24 corti- cortrophine ordinaire 0,25mg en I.M. à 8 h	Cortisol plasmatique 8 h 26	ACTH plasmatique	12	
Test à la lysine vaso- pressine 10 unités en I.M. au temps 0 :	9 h 32		28	
0 mn		33	0,17	
5 mn		36	0,17	
20 mn		31	0,23	
30 mn		37	0,36	
60 mn		34	0,27	
95 mn		36		
120 mn		38		

9°) Bilan thyroïdien (pratiqué avant l'urographie intraveineuse) : Réflexogramme achilléen, 300 ms ; iode 127 total, 6 g/100 ml ; iode hormonal, 5 g/100 ml ; fixation iode 131, 25 p. 100 à la sixième heure, 38 p. 100 à la vingt-quatrième heure.

Scintigraphie : il existe une zone inférieure hypofixante au niveau du lobe droit. Le corps thyroïde est par ailleurs augmenté de volume, mais homogène. Il n'y a aucune fixation anormale dans le médiastin.

D) Au terme de ce bilan, l'hypothèse d'un hypercorticisme par hyperplasie bilatérale des surrénales d'origine centrale est possible, mais on évoque aussi un hypercorticisme paranéoplasique. En effet :

a) Il existe un volumineux nodule froid du lobe thyroïdien droit. Surtout, les différentes explorations radiographiques permettent de découvrir une image médiastinale antéro-supérieure anormale fortement évocatrice d'un thymome (sans aucune manifestation hématologique ou myasthénique).

b) Malgré l'absence de composés anormaux dans les urines, malgré les caractères stimulables, et partiellement freinables de cet hypercorticisme, le diagnostic le plus vraisemblable est celui de thymome avec hypercorticisme paranéoplasique. Les explorations sont complétées par :

- Une étude de la région hypophysaire : l'examen oculaire ne montre pas d'anomalie du champ visuel au Goldman ; la selle turcique est de volume normal ; seule la lame postérieure est légèrement ostéoporotique.

- Un rétro-pneumopéritoine avec urographie intraveineuse et tomographies. La loge surrénalienne droite est à peine visible. Par contre, la loge surrénalienne gauche est très nettement hypertrophiée, mais non déformée. Elle paraît assez dense ; il n'y a aucune modification des axes des reins.

- Une étude de l'ACTH plasmatique (méthode biologique). Le taux de l'ACTH plasmatique s'avère normal à 10 heures du matin : 0,17 milli-unités pour 100 ml.

Le test à la lysine vaso-pressine montre une assez nette élévation du taux de l'ACTH plasmatique trente minutes après l'injection (tableau V).

Il convient de signaler que le taux du cortisol plasmatique dosé parallèlement à l'ACTH plasmatique ne s'est pratiquement pas modifié.

Dans les discussions thérapeutiques, nous n'avons pas pu tenir compte des résultats de ces dosages biologiques d'ACTH, car un délai minimum de deux mois est nécessaire pour leur obtention.

E) Traitement et évolution :

Schématiquement, on doit distinguer 5 périodes qui correspondent à notre mode de pensée diagnostique et opérationnelle.

1°) Première partie : En raison de l'asymétrie constatée au rétro-pneumopéritoine (grosse surrénale gauche), on décide de visualiser la surrénale gauche :

a) Une surrénalectomie totale gauche est pratiquée le 4 Juin 1968 par le Professeur agrégé Blondeau, dans le service du Professeur Charles Dubost (Hôpital Broussais). La surrénale gauche est nettement hyperplasique, 9,30 g, entourée d'une épaisse couche graisseuse très compacte (probablement responsable de l'aspect constaté sur le rétro-pneumopéritoine).

b) L'examen histologique est pratiqué par le Docteur Forest, dans le service du Professeur agrégé Abelanet (Hôpital Cochin). Au niveau d'un tissu cortico-surrénalien d'architecture subnormale, on observe un secteur réduit où les cellules de la réticulée et de la fasciculée s'agencent en une petite formation adénomateuse incluse dans la glande. Quelques foyers du tissu cortical sont identifiables au sein de la capsule. Ils restent de volume très réduit. La charge spongiocytaire au niveau de ces différents secteurs apparaît quantitativement normale. Le fragment médullaire intéressé par le prélèvement ne présente aucune lésion patente.

c) Les suites opératoires sont simples. Mais il n'y a aucune modification de l'hypercorticisme (cf. tableau IV).

2°) Deuxième période : On décide l'exploration de la région médiastinale.

a) Une cervicosternotomie est pratiquée, le 12 Juillet 1968, par le Professeur agrégé Blondeau, dans le service du Professeur Charles Dubost (Hôpital Broussais).

- Il existe dans la loge thymique une tumeur de la taille d'une balle de tennis, médiane, prolongée en haut par une languette de tissu qui paraît être du thymus (cette languette est nettement séparée du corps thyroïde). Cette masse de 70 g est bien encapsulée ; son exérèse est relativement facile, bien qu'assez hémorragique en raison du grand nombre de vaisseaux qui l'irrigue. L'étude de la loge thymique, après l'exérèse de la tumeur, ne montre pas d'anomalie, en particulier, pas d'adénopathies.

- Une thyroïdectomie subtotalaire est ensuite pratiquée. On laisse une petite lame postérieure au niveau du lobe gauche. La thyroïde pèse 75 g.

b) L'étude histologique est pratiquée par le Docteur Lemaigre, dans le service du Professeur agrégé Abelanet (Hôpital Cochin).

La masse tumorale de la loge thymique présente les caractères d'une tumeur épithéliale maligne dont il convient de discuter la nature secondaire ou primitive et thymique. Cette prolifération tumorale prend, en effet, un aspect vaguement épidermoïde peu différencié, ce qui amène à envisager la possibilité d'une extension métastatique d'un carcinome épidermoïde. La structure cellulaire, et surtout la vascularisation semblent peu en faveur d'une telle éventualité. C'est en dernière analyse, le diagnostic de thymome malin à forme exclusivement épithéliale qui semble devoir être retenu ici.

Le prolongement supérieur répond à des vestiges thymiques ne comportant aucune extension tumorale.

La glande thyroïde présente les caractères d'un goitre adénomateux dystrophique, remanié au niveau du lobe droit par d'important troubles circulatoires et ne présentant aucun signe histologique de malignité. Le lobe droit est en partie constitué par un volumineux kyste.

c) Une recherche d'une activité corticotrophique est entreprise dans la tumeur thymique. Nous reverrons ce problème dans les commentaires.

d) Les suites opératoires sont sans histoire (il n'y a aucun incident myasthénique, en particulier). La corticothérapie à titre préventif est arrêtée trois jours après l'intervention.

- Sur le plan clinique, une nette amélioration est observée : trois semaines après, la tension artérielle est à 11-6, les troubles de la glycorégulation ont presque cessé. Les troubles psychiques persistent : état dépressif avec hyper-émotivité et anxiété extrême.

- Sur le plan radiologique, la persistance d'une image anormale latéro-trachéale gauche fait évoquer : une adénopathie ou un fragment tumoral laissé sur place (bien que l'exploration de la loge thymique ait été négative), surtout un hématome résiduel de la loge thymique.

- Sur le plan biologique (tableau IV), une chute du taux des stéroïdes urinaires qui ont cependant tendance à s'élever à nouveau, trois semaines plus tard ; le taux du cortisol plasmatique est aussi abaissé.

3°) Troisième période

a) De façon systématique et en raison du caractère histologique du thymome, six semaines après l'exérèse, est entreprise une cobaltothérapie, 25 août-15 octobre 1968, Docteur Ennuyer (Hôpital Curie) : 4000 r surface creux sus sus-claviculaire droit et gauche ; 4075 r T à mi-distance : régions axillaires droites et gauches ; 5400 r T à mi-distance médiatin. Soit, au total, 13475 radios cobalt.

b) Au décours de cette cobaltothérapie, un nouveau bilan est entrepris et permet les conclusions suivantes :

- L'amélioration se poursuit sur le plan clinique. Le faciès est moins érythrosique, les troubles cutanés ont cessé, la musculature se répare, la T.A. est à 11-6. Par contre, elle reste aménorrhéique.

- L'aspect radiologique pulmonaire reste inchangé, montrant toujours une image anormale latéro-trachéale gauche.

- Surtout, une élévation du taux urinaire des 17-cétostéroïdes, 19,7 mg/24 h, et des 17-hydroxycorticoïdes, 15,1 mg/24 h. Ces anomalies ne se modifient pas au troisième jour du freinage fort à la dexaméthasone (tableau V).

- Le taux de l'ACTH plasmatique est à la limite inférieure de la normale, 0,13 milli-unités pour 100 ml à 8 heures du matin, pour un cortisol plasmatique dosé à 13 g (tableau V).

Ainsi donc persiste un hypercorticisme pour lequel on verra les hypothèses physiopathogéniques formulées dans le chapitre des commentaires.

4°) Quatrième période (octobre 1968 - Avril 1969)

a) Un traitement par anticortisolique de synthèse est alors entrepris : Op'DDD à la dose de 4 g par jour pendant six mois. On lui associe 5 cg d'extraits thyroïdiens, en raison de l'apparition d'une discrète hypothyroïdie.

b) Un mois après l'arrêt de l'Op'DDD, fin Avril 1969. Une nouvelle exploration est entreprise :

- Toutes les manifestations cliniques d'hypercorticisme ont cessé. La T.A. est à 12-8. Les règles sont réapparues depuis décembre 1968, régulières et normales tous les mois. Les manifestations psychiques ont régressé et ont pratiquement cessé depuis mars 1969.

- L'opacité latéro-trachéale gauche résiduelle a disparu. La radio thoracique est pratiquement normale, mis à part une discrète sclérose pulmonaire post-radiothérapique.

- Le bilan hormonal (tableau IV)? Il n'y a plus aucun signe d'hypercortisolisme. Le taux des 17-OH corticoïdes urinaires est bas : 2 mg/24 h. Le cortisol plasmatique est à 11 g à 8 heures du matin.

Il existe un effondrement du taux de la tétra-hydroaldostérone.

Au terme de cette période, la disparition de l'hypercortisolisme est obtenue. L'image pulmonaire est subnormale.

5°) Cinquième période (avril 1969 - Octobre 1969): Il s'agit d'une période de surveillance. Toutes les thérapeutiques sont arrêtées, en dehors de l'extrait thyroïdien et d'un sédatif.

- Trois mois après l'arrêt de l'Op'DDD, il n'y a aucune récurrence clinique (T.A. 10-5, 8, règles normales, aucun trouble psychique). La radiographie thoracique est inchangée, et surtout il n'y a pas d'anomalies aortéroïdogramme (17-CS, 9 ; DHA, 0,8 ; 17-OH, 7).

Le cortisol plasmatique a repris un rythme nyctéméral normal : 8 h, 18 g, 20 h, 6 g.

- La patiente est revue en octobre 1969. L'état clinique et radiologique est normal.

Ainsi donc, sept mois après l'arrêt du traitement par anticortisoliques, la fonction cortico-surrénalienne est normale, et il n'y a pas de récurrence du thymome. Mais, on ne peut encore parler de guérison, en raison du recul insuffisant.

COMMENTAIRES DE NOS OBSERVATIONS
-----I - TABLEAU CLINIQUE

Ces trois observations font partie d'une série de 112 syndromes de cushing étudiés dans le service de notre maître le Professeur H. Bricaire. Cette proportion est inférieure à celle rencontrée dans la littérature. Il convient cependant de remarquer que cette série porte sur un nombre de syndromes de Cushing nettement plus important.

A - Sexe

Dans les trois cas, il s'agit de sujets du sexe féminin, âgées de 38,35,28 ans, au moment de la découverte de l'affection.

B - Signes révélateurs

a) Dans les trois cas il se développe rapidement une obésité, facio-tronculaire.

b) Dans les observations II et III, apparait une aménorrhée de même qu'une asthénie importante avec un début d'amyotrophie.

c) Dans l'observation II, il existe une hypertension artérielle à 17/12. Dans nos deux autres observations l'hypertension artérielle est plus modérée.

d) Au cours de notre première observation enfin, il apparait des oedèmes des membres inférieurs.(mais il convient de signaler que ceux-ci, apparaissant au cours de la grossesse peuvent avoir une double étiologie).

e) Dernière éventualité révélatrice : l'apparition d'un diabète (observation n° 1).

C - Le tableau clinique constitué (Tableau A)

Le tableau clinique d'hypercorticisme est net au cours de nos trois observations.

MORPHOLOGIE	Facès Buffalo-Neck Graisses Peau Troubles de la crase sanguine Vergéture Pigmentation	Typique +++ Erythrose +++ ++ +++ Ecchymoses Non	Typique, Erythrose ++ Facio-tronculaire +++ Avait pris 3 kg au début de la maladie Très fine, sèche Ecchymose Purpuras +++ Tronc, Racine des cuisses 0	Boule de Bichat, Erythrose ++ Facio-tronculaire Un peu atrophique Quelques pétéchiés 0 0	n° III - Mai 1968
VIRILISATION	Acnée Hypertrichose Hirsutisme Alopécie Voix Clitoris	+ + léger duvet lèvre supérieure Non Ouf ++ Non modifiée Normal	++ Modérée, Favoris, Lèvres, Lanubo, Pubis 0 +++ Non modifiée Normal	+ Thorax partie sup., ant., post. ++ Face M.l., poils assez fins Gols frontaux + Séborrhée du cuir chevelu. Normale Normal	
TROUBLES GENITAUX	Règles Bouffées de chaleur Libido	1 cycle après accouchement Non 0	Aménorrhée depuis mai 1966 Non Diminuée, Règles normales auparavant	Aménorrhée depuis déc. 1967 ++	
CARDIO-VASCULAIRE	Tension artérielle Cœur clinique Cœur Radio Cœur E.C.G. Fond d'oeil Athérome	16/9 Normal Normal Normal Normal Non	17/12 Normal Normal Normal	18/9 Normal Normal Normal Stade I Non	
REIN	Culot albuminurie Oedèmes Lithiase Epreuves fonctionnelles	+ Non	Traces Non ++ Calcul urétéral 1953 Urée 0,25	1500 cc 0 0 0 Urée 0,30 U.I.V. : normale	
CATABOLISME PROTIDES	Amyotrophie Vergétures Ostéoporose Fractures	+++ Syndrome myopathique +++ +++ ++ Vertèbres, Crâne, Douleurs dorsolombaires Tassement plusieurs vertèbres	Amyotrophie +++ Asthénie ++ ++	Amyotrophie modérée, Asthénie 0 Douleurs dorso-lombaires 0	
PSYCHISME	Accès dépressif Accès maniaque Etat délirant	Tendance dépressive discrète	Tendance dépressive, Indifférence	0 Tendance anxieuse ++ 0 Emotivité 0 Irritabilité	

a) Les troubles morphologiques sont présents :

- Une seule fois il n'existe pas de vergetures ;
- par ailleurs on ne note aucune pigmentation chez nos trois malades.

b) Les signes de virilisation sont modérés :

- l'acné existe dans les trois observations, acné faciale, et dans la partie supérieure du dos.
- l'hypertrichose est surtout notée au niveau de la lèvre supérieure (1 - 2 - 3) une fois elle existe aux membres inférieurs. Par ailleurs, les poils sont fins.
- Deux fois nous retrouvons la notion d'une alopécie : en effet, les cheveux qui sont fins sont clairsemés dans la région fronto-temporale.
- Mais il n'existe aucune modification de la voix ou du clitoris.

c) Dans nos trois observations il existe des troubles des règles.

- Deux fois cette aménorrhée est révélatrice.
- Une fois la patiente ne signale qu'un seul cycle, 3 mois après son accouchement qui marquait le début des troubles de l'affection.
- La libido est diminuée une fois.

d) L'appareil cardio-vasculaire :

- Il existe une hypertension artérielle sans retentissement clinique, électrique ou radiologique. Le fond d'oeil est une fois normal, une fois au stade I (artères grêles, cuivrées, sinueuses avec élévation de la pression artérielle de la rétine).

e) D'un point de vue rénal :

- Il n'existe pas d'atteinte de la fonction rénale.
- Une fois nous retrouvons des oedèmes des membres inférieurs modérés.
- Par ailleurs nous signalons qu'une de nos patientes était porteuse d'un calcul ureteral (mais 8 ans avant l'apparition de la maladie).

f) Les signes de catabolisme protidiques sont nets :

- Deux fois il existe une amyotrophie des membres inférieurs ; une fois elle est modérée.

- Deux fois nous notons la présence de douleurs dorso-lombaires.

- Deux fois nous retrouvons un tassement de plusieurs vertèbres dorso-lombaires avec décalcification diffuse du rachis ; notre troisième patiente avait perdu 2 centimètres.

- Il existe dans nos trois cas une ostéoporose de la selle turcique.

g) La sémiologie psychique n'est pas univoque :

- Deux fois il existe une tendance dépressive.

- Une fois ; une indifférence à l'égard de son entourage

- Par ailleurs, une de nos patientes, présentait une tendance anxieuse, une émotivité, une irritabilité.

Au total : tableau d'hypercorticisme net avec myopathie et troubles psychiques importants.

II - LE TABLEAU BIOLOGIQUE

I - Les deux troubles fondamentaux, conséquence de l'hypercortisolisme au cours de l'affection

(Tableau B)

	Mme G. MARGUERITE N° 1	Mme L. GISELE N° II	Mme P. BERNADETTE N° III
HEMATOLOGIE	G.R. H.G. G.B. P.N. P.E. L. M.	3.600.000 75 5.000 93 0 5 2	5.000.000 105 % 10.800 75 2 23 2 230.000
	Plaquettes		
	V.S. 1 2 24		2 8
	Volume plasmatique		
	Protides g/l.	5	63 g/litre
	Glycémie g/l.	1,27	0,90
	Glycosurie g/24h.	0	0
	Corps cétoniques	0	0
	Cholestérol g/l.	51,5	1,20
	Lipides g/l.	2	0
	Triglycérides	10,20	3,20
	Phospholipides	1,65	7,02
	NEFA		0,85
	H. GPO		2,39
			0! 1,20 : 30! 1,80 1g/glucose 60! 2,35 kg de poids 90! 2,15 120! 1,70
	Sous chlorure de K		
	Natrémie mEq/litre	141	147
	Chlorémie	106	106
	Kaliémie	3	3,6
	Réserve alcaline mEq/litre	37	28,5
	mg/l Phosphorémie		28
	mg/l Calcémie	85	102

a) Les troubles de la glycorégulation tantôt il existe un Diabète évident, sans acidocétose, une fois le diabète étant très instable et nécessitait de fortes doses d'insulines.

- tantôt le trouble de la glycorégulation ne s'estérise que devant une hyperglycémie provoquée par voie orale.

b) Les troubles électrolytiques.

- Au cours de nos deux premières observations, il existe une kaliémie nette avec alcalose importante.

- Au cours de la troisième, la kaliémie n'est que peu diminuée avec cependant une tendance à l'alcalose.

Au total : Hypokaliémie nette avec alcalose importante,
Troubles de la glycorégulation.

Enfin, signalons qu'il existe une hyprotidémie qui peut, peut-être, ~~entrer~~ pour une part dans le déterminisme d'éventuels oedèmes.

III - LES ANOMALIES HORMONALES

(Tableau C)

	Mme G. MARGUERITE	N° I	Mme L. GISELE	N° II	Mme P. MARGUERITE	N° III
BILAN HORMONAL STATIQUE, URINAIRE DES 24 H.	Quantité 17 CS mg DHA mg 17 OH mg 0 mcg PG mg GUT 24 h.	640 56,3 20,4 58,6 15 19	77,3 62	960 27,5 1,9 24,3 150 17,3 Négatif à 5 V.S.	1100 28,4 2,2 22 Traces 9,9 + à 5 V.S.	
PRECURSEURS	PGT mg 8,3		PGT 04		PGT 0,3	
CORTISOL PLASMATIQUE mcg/100 ml			19h : 75 8h : 80 15h45 : 73 0,50		8h : 26 20h : 27 0,17	
ACTH PLASMATIQUE mU:100 ml						
EPREUVES DYNAMIQUES	ACTH 25 mg IV	Urines 1500 2000 17 CS 55,5 74 17 OH 64,8 100,4	Urines 960 ~ 1020 ~ 1340 17 CS 27,5 ~ 29,2 ~ 39,3 17 OH 24,3 ~ 26,5 ~ 42,6			
	SU					
	Freinage standard Freinage de LIDDLE 8 mg/j/5 jours	Urines 1150 17 CS 70 au 5è jour : 17 OH 74,5			Urines 1970 2500 17 CS 17,1 12,6 17 OH 18,1 9,3 Cortisol 29 28 20 25	0 1 2 3 8 h. 0 ^h 26 60 ^h 32
	Synacthène		0 ^h 30 ^h 41 78 (cortisolémie)			
	Freination minute		avant 41 75 après 60 75 (cortisolémie)			
	LUP		0 ^h 30 ^h 120 ^h ACTH 0,50 0,65 0,33 Cortisol 76,5 67,5 83 sol		0 ^h 30 ^h 60 ^h 120 ^h ACTH 0,17 0,36 0,27 Cortisol 33 37 34 38	
	Demie vie du Cortisol				70	
	Chromatographie					

A) Eliminations de base

a) Les 17-cétostéroïdes et 17 OH-corticoïdes urinaires des 24 heures sont très élevés au cours de nos deux premières observations.

Dans notre troisième observation, leur élévation est plus modérée.

b) Le cortisol

Le cortisol plasmatique dosé au cours de notre troisième observation est élevé modérément avec perte du rythme circadien.

Le taux de production est augmenté, la demie-vie, étant par ailleurs normale.

Nous voulons noter ici que, plus les éliminations stéroïdiennes sont élevées plus la kaliémie s'abaisse.

c) La fonction minéralocorticoïde

Sous régime normalement salé (non calibré de façon rigoureuse)

- au cours de notre deuxième observation l'aldostérone urinaire est de : 9 microgrammes par 24 heures.

- au cours de notre troisième observation également après surrenalectomie gauche, (mais il n'y avait pas de modification de l'hypercorticisme) la tétrahydroaldostérone est de 24, 5 microgrammes par 24 heures.

d) Les précurseurs

- On ne retrouve pas d'élévation anormale des précurseurs dans deux de nos observations

- Par contre le pregnantriol est très élevé lors de la première observation.

e) Il existe des variations spontanées de la secretion de la surrénale.

- Au cours de notre troisième observation les 17-cétostéroïdes urinaires varient de 28,4 à 17,1

- les 17 OH-corticoïdes : de 22 à 18,1

- Au cours de notre deuxième observation le cortisol plasmatique varie de 41 à 75

B - Test dynamiques

A) Les tests de stimulation

- au cours de notre première et troisième observation les test à la corticotrophine et au synacthène ordinaire sont positifs.

- Le test au synacthène ordinaire est positif au cours de notre deuxième observation (pratiqué après surrenalectomie gauche)

- Le test à la lysine-vaso-pressine avec dosages de cortisol et de corticotrophine plasmatiques montre une élévation de matériel corticotrophinique, cependant que le cortisol reste pratiquement inchangé, (au cours de nos deux observations 2 et 3).

B) Les test de freination

- Au cours de nos deux premières observations les tests de freinage fort et le test de freination minute sont négatifs.

- Au cours de notre troisième observation il existe un freinage partiel au test de freinage fort.

Par ailleurs nous notons qu'au cours d'un freinage fort (1) et au cours du test de freination minute (2) il existe une élévation des taux de base.

C - Les dosages de substance corticotrophinique et tumoraux

A) Le dosage d'ACTH plasmatique

Le dosage de l'ACTH plasmatique paraît devoir être un critère important; lors de la discussion d'un syndrome paranéoplasique.

Une élévation notable n'a été constatée que dans ces formes d'hypercorticisismes. Cependant un taux normal ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

a) Méthode biologique

L'ACTH plasmatique a été dosé par Girard et Binoux (76). La méthode consistant à évaluer l'action de l'ACTH sur la stéroïdogénèse chez le rat hypophysectomisé. Elle sera jugée ici sur les variations de la cortisostérone dans la veine surrénale du rat.

La technique consiste à injecter dans l'aorte les produits testés, le cathéter surrénal étant retiré entre les prélèvements. La normale est : $0,21 \pm 0,09$ milliunités / 100 ml, mais une telle méthode

demande deux à trois mois pour l'obtention des résultats.

b) Le dosage radio immunologique d'ACTH plasmatique est donc d'un grand intérêt en raison de la rapidité de son obtention. Elle repose sur l'emploi d'un extrait plasmatique et de l'inhibition de l'hémagglutination. Une telle méthode a été employée pour la première fois par Mac Guarry et Beck (111), Felber (111), Yalow (190) et Demura (63), les taux d'ACTH plasmatique chez l'homme seraient semblables à ceux obtenus par la méthode biologique (Mac Guarry) (111).

Résultats

- Pour notre troisième observation le taux d'ACTH plasmatique est de 0,13 milli unités pour 100 millilitres de plasam à 8 h du matin (il représente la limite inférieure de la normale).

- Pour notre deuxième observation le taux d'ACTH plasmatique est de 0,50 milliunités pour 100 millilitres.

- B) Le dosage de "corticotrophine" tumorale

- Le facteur corticotrope a pu être retrouvé à plusieurs reprises dans des tumeurs viscérales, notamment par Liddle et Jarrett (89) et jusqu'à présent il n'a pu être fait de différence biologique ou physio-chimique entre l'origine tumorale ou hypophysaire de la corticotrophine.

- Pour notre patiente (3) l'extraction de l'ACTH à partir de la tumeur thymique a été effectuée par Madame le Docteur Phann Huu Trung. La tumeur a été prélevée chirurgicalement et congelée immédiatement sous enceinte fermée. L'extraction de la substance de 14 g d'organe décongelé selon la méthode de Raben et Coll (141) modifiée par Liddle et Coll.

C'est une extraction par homogénéisation répétées dans l'acide acétique, suivie d'un chauffage ménagé à 70° et d'une précipitation à l'acétone pour éliminer le matériel inactif, puis d'une précipitation à l'éther éthylique pour concentrer le principe actif. La purification a porté sur une fraction aliquote de l'extrait, par passage sur une colonne de résine amberlite C.G.50, préparée selon Hirs et Coll. La corticotrophine de l'extrait purifié, a été dosée biologiquement d'après la méthode de Girard et Binoux (76). Le rendement de l'extrait a été estimé à

50 p. 100, celui de la purification à 70 p. 100.

Ainsi a été obtenu dans ce thymome malin, une activité corticotrope équivalente à 10 milliunités par gramme de tumeur.

Ce chiffre est donc très supérieur au chiffre plasmatique. Un dysembryome médiastinal traité parallèlement selon les mêmes procédés n'a pas montré d'activité corticotrope.

III - L'HISTOLOGIE HYPOPHYSAIRE ET SURRENALE

I - La surrénale

- Deux fois nous trouvons une hyperplasie surrénale
- Une fois une hyperplasie microadenomateuse.

II- Histologie de l'hypophyse

(Docteur Racadot).

Nous avons vu qu'il était difficile de préciser si l'absence de cellules corticotropes était le fait d'une hypophyse au repos ou le résultat de manipulations extérieures.

IV - INTERPRETATION

A - Problème de l'élévation de l'ACTH plasmatique sous lysine-vaso-pressine au cours de nos deux observations.

a) Dans notre troisième observation, le taux d'ACTH plasmatique est normal à 8 h du matin. Il est vraisemblable que cette sécrétion est continue (le rythme nyctéméral du cortisol est élevé sans grande variation). Il est possible que la sécrétion de substance corticotrope par ce thymome soit relativement faible, mais suffisante pour expliquer l'hypercortisolisme et son caractère relativement modéré, (absence d'élévation anormale des précurseurs, et d'hypokaliémie) et la possibilité d'une certaine réponse aux tests dynamiques. Le taux d'ACTH plasmatique s'élève sous lysine-vaso-pressine. (Cette élévation peut-être interprétée ici comme une réponse hypophysaire (l'hypophyse de cette patiente étant encore stimulable en raison du caractère modéré de l'hypercorticisme)).

b) Par contre dans notre deuxième observation, où l'hypercortisolisme atteint des chiffres plus importants, on peut au contraire imaginer, que la tumeur répond directement à la lysine-vaso-pressine.

B - Le problème de la rechute biologique transitoire constatée après exérèse du thymome malin.

Plusieurs hypothèses ont été successivement discutées.

a) S'agit-il d'une récurrence du thymome malin ?

La persistance d'une image pulmonaire anormale après l'exérèse du thymome est un argument en faveur de cette hypothèse. Mais cette image anormale a disparu depuis (en totalité six mois après la cobaltothérapie). Le cliché pulmonaire est pratiquement normal quinze mois après l'exérèse du thymome (mis à part un discret aspect de poumon radiothérapique). Aussi, cette hypothèse semble pouvoir être écartée au moins provisoirement, car un recul plus long est indispensable pour l'affirmer. Cette image pulmonaire anormale transitoire est peut-être une séquelle d'un hématome postopératoire qui s'est progressivement résorbé.

b) S'agit-il d'un hypercorticisme de type hyperplasie bilatérale des surrénales d'origine centrale (maladie de Cushing), l'association à un thymome malin n'étant alors qu'une contingence ?

Si on peut concevoir une rechute d'un hypercorticisme type maladie de Cushing lorsqu'une surrénalectomie n'a pas été totale, on ne comprend pas pourquoi chez notre patiente, si l'on admet cette hypothèse, il n'y a pas eu d'amélioration, même transitoire, après la surrénalectomie unilatérale comme il est de règle dans de tels cas, et pourquoi une amélioration est constatée après la thymectomie.

c) Une troisième hypothèse nous paraît devoir être retenue : le caractère d'hyperplasie micro-adenomateuse surrénalienne constatée au niveau de la surrénale gauche. Un tel aspect très vraisemblable sur la surrénale restante à droite a pu échapper à tout contrôle hypophysaire comme cela est observé au cours de l'adénome surrénalien bénin, et au cours des formes micro-adenomateuses d'hyperplasie bilatérale des surrénales d'origine centrale. Ainsi une certaine autonomisation a pu apparaître et a été contrôlée dans ce cas par une cure d'Op'DDD prolongée

pendant six mois. Dans la statistique de 108 syndromes de Cushing que nous rapportons, on relève, à côté de cette observation, 13 cas d'hyperplasie bilatérale microadénomateuse des surrénales (33 bis). Les lésions ont toujours été bilatérales; surtout, dans la grande majorité des cas, le profil biologique est proche de celui de l'adénome surrénalien bénin. C'est-à-dire qu'il y a une certaine autonomie. Or, dans notre observation, lors de la récurrence, le freinage est peu important, et le taux de l'ACTH plasmatique est bas 0,13 milliunités à 8 h du matin.

Tous ces faits nous paraissent importants pour tenter d'expliquer la pathogénie des hyperplasies microadenomateuses surrénaliennes.

Si certains auteurs font de ces aspects une maladie primitivement surrénalienne (dysplasie autonome de Meador) notre observation apporte au contraire la preuve que cet aspect histologique est la conséquence d'une incitation anormale de corticotrophine que celle-ci provienne de l'hypophyse (maladie de Cushing) ou que celle-ci provienne d'une tumeur viscérale, (syndrome paranéoplasique).

C - Le problème des tests de stimulation à la corticotrophine naturelle ou au synacthène simple.

- Le fait d'une stimulation positive permet de penser que les tests ont été pratiqués à un moment où la surrenale ne fonctionnait pas au maximum de ses possibilités et pouvait répondre à une excitation exogène surajoutée.

D - Les tests de freinages

a) Sont négatifs pour nos deux premières observations.

Nous avons vu la présence de variations spontanées des éliminations hormonales. Peut-être alors le test a-t-il été pratiqué à un moment où la stimulation endogène déborde tout mécanisme de rétrocontrôle.

b) Le test de freinage est partiel au cours de notre troisième observation.

La corticotrophine plasmatique est normale ; La cortisolémie est modérée.

On peut évoquer deux hypothèses :

- Ou la tumeur répond directement
- Ou l'axe hypothalamohypophysaire est encore réactivable.

Nous avons réuni dans le tableau D le résultat des tests dynamiques et de l'histologie surrénale.

TABEAU D

	Stimulation ACTH	Synacthène	L U P	Freinage	Surrénale Histologique
Nésidio Blastome (I)	+			Fort : -	Hyperplasie
Nésidio Blastome (II)	+	+	ACTH Cortisol peu augmenté	Minute : -	Hyperplasie
Thymome		+	ACTH Cortisol peu augmenté	Fort : partiel	Hyperplasie micro- Adenomateuse

IIe C H A P I T R E

ETUDE ANALYTIQUE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

- Tableau clinique
- tableau biologique
- Etiologie
- Répartition (sexe - âge)
- Evolution

I - TABEAU CLINIQUE

Nous retrouvons 166 syndromes de Cushing paranéoplasiques dans la littérature depuis les observations de Brown et Kepler en 1928 et 1933, Allott (15) ayant fait une revue générale de ces principaux cas en 1960.

Depuis 1965 nous avons retrouvé une cinquantaine d'hypercorticismes paranéoplasiques.

- Pour une étude analytique clinique et biologique nous avons repris les observations de 57 malades qui paraissaient le mieux étudiés, cliniquement, biologiquement et histologiquement.
- Nous reprendrons le tableau clinique sous quatre rubriques.
- Fréquence des différents signes cliniques
- Mode d'apparition chronologique des deux affections ; néoplasie et hypercorticisme qui paraissent peut-être le point le plus important face à la multiplicité des étiologies.
- Fréquence du tableau complet.

A - ETUDE ANALYTIQUE DES DIFFERENTS SIGNES CLINIQUES

Morphologie

- Faciès caractéristique avec erythrose : 23 fois
- "Buffaloneck" 16 fois (2 étant signalés modérés)
- Déplacement des graisses 17 fois (2 modérés)

(Gault signalant que l'amaigrissement lorsqu'il existe peut masquer ce déplacement des graisses).

- Vergetures : 13 fois
- Pigmentation : 17 fois (Markset Samols) (118) rappelant qu'elle est surtout intense aux régions exposées et aux organes génitaux.

Virilisation

- Acné : 11 fois (une étant particulièrement intense au niveau du dos et du thorax)
 - Hypertrichose - 12 fois
 - 4 fois très importante (pour un cancer branchique un thymome)
 - 1 fois il est signalé une pilosité pubienne et axillaire, importante.
 - 1 fois une pilosité de distribution masculine (cancer de l'ovaire : Nichols)
 - Alopecie : 3 fois il est signalé des golfes capillaires (deux cancers de l'ovaire et un cancer du pancréas)
 - La voix : 1 fois elle est modifiée (cancer de l'ovaire)
 - Il n'est pas signalé de modification du clitoris
- Gault et Kinsella (72) pensent par ailleurs que l'amaigrissement peut masquer le syndrome de virilisation.

"Flush" syndrome

- deux fois (deux tumeurs de l'ovaire)

Troubles des règles

- Amenorrhée signalée quatre fois (poumon, thyroïde, pancréas, thymome)
- Bouffées de chaleur : pas d'indication
- Libido : diminuée 1 fois (phéochromocytome)

Appareil Cardio-Vasculaire

- Tension artérielle : augmentée 9 fois
normale 7 fois
- chiffre maxima : 23 (Berthelot)
- chiffre minima : 8 (Wise)
- Fond d'oeil : une diminution de l'acuité visuelle est signalée une fois.
- Athérome : pas de notion.

Diabète clinique

- signalé : 11 fois qui se répartissent ainsi :

poumon : 3	thymome : 2
thyroïde : 1	colutérin : 1
pancréas : 3	ovaire : 1

Appareil rénal

- Urographie intraveineuse pratiquée une fois normale (poumon)
- Oedèmes des membres inférieurs 16 fois
 - avec localisation articulaire 1 fois (genou)
 - et localisation aux chevilles : 9 fois

Catabolisme protidique

- Amyotrophie 23 fois (le terme myasthénie est souvent employé sans qu'il soit décrit une justification clinique à ce terme)
- vergetures : 13 fois
- Ostéoporose 5 fois
- Fracture spontanée : 1 fois

Retard de croissance

- 1 fois (Lemon) (97)

Troubles psychiques

- Accès dépressifs : signalés 12 fois
- Par ailleurs :
 - . Comitialité 1 fois
 - . Hostilité 1 fois
 - . Accès paranoïaque 1 fois
 - . Accès paranoïaque avec schizophrénie, anxiété, nervosisme 1 fois.
 - . Euphorie discrète 1 fois
 - . Syndromes confusionnels : 3 fois
 - . Désir de suicide 2 fois
- Non précisés : 3 fois
- Par ailleurs : Il est signalé des troubles de la conscience, contemporains d'une deshydratation majeure 2 fois.

B - PAR CONTRE IL N'EXISTE AUCUN SIGNE CLINIQUE D'HYPERCORTICISME

- Au cours de cinq cancers du poumon à petites cellules
- Au cours d'un cancer du sigmoïde
- Au cours d'un thymome
- D'un cancer de l'oesophage
- D'un cancer du sein
- D'un cancer de l'utérus (Alott) (5)

- D'un cancer pancréatique dit : Insulaire
- Soit 11 fois.

Nous rapprocherons de cette étude les deux analyses de Ross (160) et Cipsett (109)

Pour Ross :

- huit cushing sur 10 ont un aspect typique
- Le signe majeur : les oedèmes des membres inférieurs
- La pigmentation ; un peu moins fréquente
- Il existe un diabète clinique qui devient rapidement sévère.

Pour Lipsett :

Il donne le tableau suivant :

Signes cliniques	Maladie de Cushing	Syndrome Paraneoplasique
Rapidité d'installation	Lente	Rapide
Symptomatologie classique	Dans plus de 95 % des cas	Absente dans 20 % des cas
Oedèmes	Exceptionnel	Fréquents
Pigmentation	Rare	Assez fréquente
Réponse à la surrénalectomie	Oui	Oui
Cause de décès	Cardiovasculaire Infection	Mort du fait de la néoplasie.

C - CHRONOLOGIE DES DEUX AFFECTIONS

- Vingt deux fois : le syndrome d'hypercorticisme apparait le premier.
- 9 fois la symptomatologie néoplasique apparait la première
- 7 fois la découverte est simultanée
- Deux fois c'est une des expressions d'un syndrome " pluri-endocrinien" paranéoplasique qui apparait la première :
 - une hypercalcémie (Gault) (72)
 - Un syndrome de Zollinger-Ellison (Geokas) (75)
- Au cours de 4 observations la recherche a été systématique :
 - . Une fois devant une hypokaliémie et un trouble de la glyco-régulation (Warter) (184)
 - . Une fois devant une hypokaliémie (Crosnier) (53)
 - . Deux fois par esprit de système (Nicols) (134), Friedmann (70)

Nous rappelons que par syndrome d'hypercorticisme nous entendons ici le ou les symptômes caractéristiques qui ont été analysés précédemment.

D - FREQUENCE DES SIGNES REVELATEURS DE L'AFFECTION

Il nous parait en effet, que c'est cette symptomatologie de découverte du syndrome de Cushing, qui est importante, face à des étiologies multiples qui imposent chacune leur marque particulière qu'elle soit due à son potentiel malin, à sa réactivité propre à l'hormone surrénalienne (comme par exemple le thymome malin)

En effet tantôt le tableau clinique est au complet et révélateur et le problème est alors celui de son étiologie, tantôt le tableau clinique est incomplet et un certain nombre de traits cliniques doivent attirer l'attention.

- 1°) Le tableau révélateur de l'hypercorticisme est incomplet.
Fréquence des signes d'appel.

Troubles psychiques

- Accès paranoïaque (Morse (128), Strott et Nugent (175)).
- Absence (Morse) (128)

- Désir de suicide (Geokas) (75)
- Syndrome confusionnel (Gault (73), Goldberg (77), Webster (185)).
- Comitialité (Ribet (71)
- Hostilité (Strott et Nugent) (175)
- Schizophrénie (Nugent) (175)
- Non précisés : (Pergola (143), Cemon (97), Camus (45))
soit 13 fois.

Troubles musculaires : Asthénie musculaire : (Morse (128), Geokas (75), Gault (72), Nugent (175), Call (43), Steel (172), Pergola (143), Landon (106), Harrisson Sayle (164), Miura (130), Hallwright (80), Allott (5), Bagshaw-(13), Engel (65)).

Pigmentation : 7 fois (en particulier : Morse (128, Pergola (143), Burkinshaw (136), Allott (5), Bagshawe(13)

Oedèmes : 10 fois (Gault (72), Nugent (175), Steel (172), Landon (106) Wise (189), Lemon (97), Allott (5), Engel (65), Brickner (37)).

Acné : 1 fois (Morse (128)).

Hypercalcémie (72) et Zollinger - élisson (75)
Deux fois au total

Polyuropohydipsie : Gault (73), Steel (172), Landon (106), Lemon (97)
4 fois

Ecchymose : 1 fois (Steel) (172)

Baisse de l'acuité visuelle : 1 fois (Call) (43)

Hirsutisme : 1 fois (Brown : ovaire) (36)

Voix changée : 1 fois (Brown

Face qui s'arrondit : 2 fois (Hallwright (80), Kouach (12)).

Poids : Chute rapide (Call (43), Perrault (142)
augmentation (Burkinshaw (136), Nugent (175), Miura (130), Camus (45), Bagshawe (13), Hallwright (80), Kovack (92)).

Retard de croissance (Lemon (97)) 1 fois

On voit donc l'importance par ordre décroissant des :

- La myopathie
- des troubles psychiques
- des oedèmes
- la pigmentation et les signes cliniques de diabète.

2°) Parfois le tableau complet est révélateur

9 fois (Becker (19), Mirouze (124), Reichelhand (156), Strott (175), Miura (130), Landon (106), Sayle (164), Domhaver (58)).

3°) Enfin nous avons vu qu'il pouvait n'y avoir aucun signe clinique d'hypercorticisme

Comme le rappellent Warter (184) et Gault (73), l'évolution de la tumeur est trop rapide pour voir apparaître l'hypercortisolisme, le patient décédant de sa néoplasie primaire. Gault et Kinsella (72-73), émettraient encore l'hypothèse que la tumeur pourrait être modérément différenciée ce qui pourrait donner des suppressions temporaires, de la sécrétion de corticotrophine, ceci expliquant alors un tableau clinique incomplet ou absent. Quoiqu'il en soit il existe des variations spontanées dans les éliminations stéroïdiennes (Warter) (184), qui pourrait peut-être correspondre à des fluctuations sécrétoires de la tumeur.

On voit donc la difficulté qu'il y a, à vouloir dégager un tableau clinique commun.

- La longueur de l'évolution de chaque tumeur conditionnant l'importance de l'impregnation cortisolique et par là même le tableau clinique.
- L'étiologie même de chaque tumeur imprimant une marque particulière nous n'en prendrons que deux exemples :

- La tumeur maligne de l'ovaire développe un syndrome de virilisation avec sécrétion d'androgènes différents des androgènes surrenaliens. C'est-à-dire : structure plane et dans l'espace particulière, le métabolite le plus actif serait peut-être l'androstanolone produit de la réduction en 5 alpha de la testostérone (Mauvais Jarvis, Bercovici) (115 - 117)

- Le cancer de la prostate : il existe au contraire ici deux raisons de voir l'hyperrandrogénie réduite au minimum.
 - Les oestrogènes (donnés ici à des doses majeures) sont les plus puissants antiandrogènes (Bercouici (116)).
 - ("La sexual-Binding-Globuline" est fortement augmentée après administration de fortes doses d'oestrogènes) (O'Steen) (173).
 - Au cours de deux observations les patients avaient été castrés.

II - LE TABLEAU BIOLOGIQUE

Nous étudierons sous deux rubriques

- Bilan non hormonal
- Bilan hormonal

A - BILAN NON HORMONAL

I - Hématologie

Le plus souvent on ne retrouve qu'une anémie avec polynucléose marque probable de la néoplasie

Quoiqu'il en soit, remarquons qu'au cours de ces syndromes paraneoplasiques il n'existe pas de polyglobulie.

II - En fait trois facteurs méritent d'être retenus ici

- Les troubles de la glycorégulation
- Les troubles électrolytiques
- L'étude des protides totaux.

1°) Troubles de la glycoregulation

- 6 fois la glycémie est signalée normale
- 8 fois elle est élevée pouvant aller jusqu'à 3,60 g.
(Pergola) (143)
- Ailleurs il a été pratiqué une hyperglycémie provoquée par voie orale
 - a) 12 fois elle est anormale
 - Warter (184) indique une flèche à 3,20 g

- deux fois elle est d'abord normale puis rapidement de type diabétique (Morse (128), Wise (189)).
- Ailleurs elle est d'emblée de type diabétique (Samols (118), Gault (73), St Rott (175), Call (43), Burmaester (39), Steel (172), Lemon (97), Mura (130), Balls (17)).

b) 11 fois il est signalé que l'insuline est toujours nécessaire, et il faut parfois employer de fortes doses. (Burmaester (31), Steel (172), Lemon (97), Derot (56)).
Le traitement oral est toujours inefficace.

2°) Les troubles électrolytiques

a) Le Potassium sanguin Meq/litre

Il varie de 1,8 à 4,3

il est en dessous de 2 meq : 7 fois

il est en dessous de 3 meq : 18 fois

il est en dessous de 4 meq : 10 fois

il est en dessous de 5 meq : 5 fois

L'hypokaliémie est donc importante

b) Le Sodium sanguin : Meq/litre

Il varie de 129 à 154

Il est au dessous de 130 meq : 3 fois

il est au dessous de 140 meq : 8 fois

il est au dessous de 150 meq : 8 fois

il est au dessous de 160 meq : 5 fois

c) Cette hypokaliémie majeure s'accompagne d'une alcalose

non moins importante - meq/litre

Crosnier (53)	37,3 meq	Marks (119)	34,7 meq	Berthelot (21)	30 meq
Kovach (92)	33 meq	Engel (65)	36,6 meq	Bagshaw (13)	35,1
Goldberg (77)	39 meq	Perrault (142)	35 meq	Allot (5)	41,5
ALLOTT (5)	33 meq	Brickner (37)	36,8 meq	Webster (185)	50
Brown (36)	37 meq	Domart (57)	36 meq	Gault (72)	43
Hallwright (80)	37 meq	Nichols (133/4)	34/37 meq	Samols (118)	42
Strott (175)	37 meq	Escovitz (66)	35 meq	Lorhenz (107)	75
Meloni (120 bis)	38 meq	Camus (45)	30 meq	Tenyi	38
Domart (57)	46 meq	Crosnier (53)	40,3/49/56,7 meq		

Elle est parfois normale (Gadrat (71), Strott (175), Gilbert Dreyfus (75 bis))

L'alcalose majeure avec hypokaliémie est donc une caractéristique importante de ces syndromes paranéoplasiques.

3°) Protides totaux - grammes/litre

Geokas (75)	:	49 g
Crosnier (53)	:	47 g
Balls (17)	:	45 g
Derot (50)	:	45 g avec augmentation des α_2 globulines et diminution des gammas globulines.
Domart (57)	:	58 g
Berthelot (21)	:	72 g
Warter (184)	:	82 g

Donc hypoprotidémie fréquente.

4°) Phosphore et calcium

Calcémie - 166 mg

Phosphoremie - 26 mg

dans une observation de Gault et Kinsell (73)

Calcémie à 46 mg

Phosphoremie à 24 mg (Balls) (17)

Par ailleurs ils sont retrouvés 6 fois normaux.

B - BILAN HORMONALI - Le Bilan Statique1°) 17-cetastéroïdes urinaires des 24 heures, en milligrammes.Méthode de ZimmermannChez l'homme

- une fois : 2,3 (Pergola (143))
- au dessous de 20
 - . 10 (Gault (73))
 - . 19,9 (Goldberg (77), Wise (189))
- au dessous de 30

. 20 (Albeaux-Fernet (3)) . 27,2 (Geokas (75)) . 21,4 (Call (43)) . 26,4 (Landon (106)) . 21,3 (Brown (36))	. 29 (Lemon (97)) . 24,3 (Allott (5)) . 22 (Kovack (92)) . 37 (Bagshaw (13)) . 22 (Nicols (134))
---	--
- au dessous de 40
 - . 34,4 (Warter (184))
 - . 34 (Friedmann (70))
 - . 30 (Strodt (175))
- entre 40 et 50
 - . (Derot (56))
 - . 49 (Lemon (97))
 - . 45,6 (Escouitz (66))
 - . 46 (Gilbert Dreyfus (75 bis))
- au dessus de 50
 - . 52 - 61 (Marks (119))
 - . 71,7 (Marks (119))
 - . 56 (Gilbert Dreyfus (75 bis))

Chez la femme

- au dessous de 20
 - . 9 (Camus) Allott (5)
 - . 15,2 (Berthelot (21))
 - . 15 (Balls (17))
 - . 17 (Gault (73))

- au dessous de 30
 - . 21 (Morse (128)
 - . 27 (Sahols (118)
 - . 26 (Engel (65)
 - . 29,8 (Muir (130)
- au dessous de 40
 - . 38,5 (Brickver (37)
 - . 32 (Hallwright (80)
 - . 34 (Friedmann (70)
 - . 32 (Jones (90)
 - . 36 (Meloni (120 bis)
- au dessus de 40

. 43 (Wise (189) . 91/113 (Sayle (164) . 42 (Lorenz (107) . 43 (Tenyi (183)	. 42 (Engel (65) . 100 (Nicols (134) . 147 (Domhaver (58)
--	---

En millilitres par 24 heures (Perrault (142) : 8,1

2°) Les 17 OH-Corticoïdes urinaires (milligrammes/ 24 heures)
Porter et Silber

Chez l'homme

- en dessous de 20
 - . 6 (Wise (189)
 - . 7,6 (Pergola (143)
 - . 16,9 (Geokas (75)
 - . 14 (Gault (73)
 - . 13,1 (Brown (36)
 - . 19,2 (Domhaver (58)
- au dessous de 40
 - . 34,5 (Warter)
 - . 34 - 37 (Call (43)
 - . 30,3 (Bagshaw (13)
 - . 20,9 (Berthelot (21)
- au dessus de 40
 - . 44 (Gilbert Dreyfus (75 bis)
 - . 65 (Nicols (133)
 - . 70 (Derot (56)

- . 80 - 109 (Landon (106))
- . 95 - 114 (Marks (119))
- . 62,6 (Alott (5))

- en mg/par m² de surface corporelle (Méthode de Dieker) 5 à 10
(Miura (130))

Chez la femme

- au dessous de 30
 - . 9,2 (Domhaver (58))
 - . 23 (Morse (128))
 - . 11 (Lorenz (107))
 - . 21 (Meloni (120 bis))
 - . 26 (Tenyi (183))
 - . 13 (Albeaux-Fernet (4))
- au dessous de 40
 - . 36 (Gault (73))
- au dessus de 40
 - . 41 (Sayle (164))
 - . 60 (Samols (118))
 - . 136 (Jones (90), Alott (5))

3°) La dehydroepiandrosterone (mg/24 heures) (urinaires)

Chez la femme 1,2 (Albeaux-Fernet (4))

Chez l'homme 10 et 2,8 (Warter (184)) mais comme l'a dit l'auteur
le rapport DHA/17 CS garde sa valeur physiologique
3 et 10,5 (Gilbert Dreyfus (75 bis))

4°) Les oestrogènes - meq / 24 heures (Urinaires)

Chez l'homme 1,6 (Gault (72))
15 (Gilbert Dreyfus (75 bis))
Inférieur à 1 (Warter (184))
Chez la femme 95-110-72 (Gault (72))

THE
JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND
VOLUME 40. PART 1. 1910.

CONTENTS.
PAGES.
The Evolution of Man, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Brain, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Mind, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Body, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Soul, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Spirit, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Intellect, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Will, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Emotion, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Instinct, by Prof. Huxley, F.R.S. 1

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND

VOLUME 40. PART 1. 1910.

CONTENTS.
PAGES.
The Evolution of Man, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Brain, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Mind, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Body, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Soul, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Spirit, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Intellect, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Will, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Emotion, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Instinct, by Prof. Huxley, F.R.S. 1

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND

VOLUME 40. PART 1. 1910.

CONTENTS.
PAGES.
The Evolution of Man, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Brain, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Mind, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Body, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Soul, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Spirit, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Intellect, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Will, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Emotion, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Instinct, by Prof. Huxley, F.R.S. 1

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND

VOLUME 40. PART 1. 1910.

CONTENTS.
PAGES.
The Evolution of Man, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Brain, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Mind, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Body, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Soul, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Spirit, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Intellect, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Will, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Emotion, by Prof. Huxley, F.R.S. 1
The Evolution of the Human Instinct, by Prof. Huxley, F.R.S. 1

5°) Le pregmandiol mg/ 24 heures (Urinaire)

Chez l'homme 1,6 (Gault (72))
1,8 (Gilbert Dreyfus (75 bis))

Chez la femme 3,9 - 16,1 (Gault (73))

6°) Les gonadotrophines urinaires

a) elles ont été dosées dans l'observation de Derot (56) (sujet de sexe masculin)

- l'activité gonadotrophinique des urines a été trouvée inférieure à 5 US, une autre fois entre 5 et 25 US
- Le taux de F. S. H. par méthode radio,-immunologique a été trouvée inférieure 0,4 millimicrogrammes par millilitres. (limite de sensibilité de la méthode)

b) Elles sont inférieures à 5 unités dans l'observation de Gilbert Dreyfus (75 bis)

7°) Les précurseurs (urinaires)

Divers auteurs trouvent une élévation des précurseurs :

a) Lemon (97) Tetra S : 2,04 mg/24 h (N 1 mg)

b) Balls (17) E : 0,05 mg/24 h
Tetra S : 0,05

c) Mirouzé (124)

Tetra S : 25 mcg/10ml
S : 25 mcg/10ml
Doc : 25 mcg/10ml

Le Tetra S s'élève sous A.C.T.H.

d) Webster (185)

Tetra F ; 9,2 (N = 6)
Tetra E : 9,2
E : 1,2 (N = 0,10)

Cette élévation des précurseurs revient à la normale sous 60 mg de prédnisone

e) Le Tetra S est trouvé élevé par Hänze et Liddle (82 et 102)

f) Le composé S est trouvé élevé par Gilbert Dreyfus (75 bis)

g) La corticostérone (urinaire)

- elle est élevée dans l'observation de Hänze (82)

- de Landon (106) - 2,6 (N = 0,2) et Gilbert Dreyfus (5 mcg/100ml)

- Biglieri trouve dans 3 observations un taux élevé de production de corticostérone

-Si Ball et Nicolson (17) attribuent à certaines des anomalies précédentes, un trouble de la 11 hydroxylase, les résultats dynamiques (Mirouze (124), Webster (185) évoqueraient plutôt comme le dit Mirouze : un engorgement des voies de la stéroïdogénese.

h) Gault et Kinsella ont dosé le prégnantriol : mg/24 h

- une fois normal : 0,1 (72)

- une fois élevé : 1,9 et 2,3 (73)

8°) La "cortisol-binding-globuline" mg/litre

- Miura (130) donne la valeur suivante : 71,8 (N = 85-95) (Méthode Slaunwhite)

- elle est trouvée également basse par De Moor (127) au cours d'une néoplasie du poumon.

9°) Le cortisol plasmatique en microgrammes/100 ml

a) Chiffres de base

- au dessous de 30

. 27 à 8 h Call (43)

. 25 à 8 h Strott (175)

. 21 à 8 h Goldberg (77)

- au dessous de 40

. 37 à 9 h Friedmann (70)

- au dessus de 40

. 42 Becker (19)

. 65 Samols (118)

. 53 Landon (106)

. 149 Geokas (75)

. 49 - 150

. 190

. 68

Gault (73)

Lorenz (107)

Tenyi (183)

b) Il existe une rupture du rythme circadien

- 37 à 9 h 21 à 24 h Friedman (70)
- pas de rythme circadien - Gault (72-73), Strott (175), Landon (106),
Goldberg (77), Lorenz (107)
- 27 à 9 h, 37 à 16 h - Call (43)
- 170 H plasmatiques :
121 mcg/100 ml à 8 heures, 123 à 16 heures - Marks (119)

Au total rupture du rythme circadien, taux très élevés de cortisol moyens ou normaux.

10°) Cette variabilité des taux hormonaux semblent être une caractéristique importante de ces hypercorticismes :

On peut alors évoquer, que les fluctuations sécrétoires tumorales peuvent aussi bien être responsables de taux très élevés que de taux normaux. On retrouve un certain nombre d'exemples de variations spontanées des éliminations hormonales :

- Warter (184) - 17 cétostéroïdes urinaires : 34,4 et 13,4 (mg/24 h)
 - Nugent et Strott (175) - cortisol : 78 mcg puis 18 mcg (mcg/100 ml)
- (l'auteur évoque alors une fluctuation sécrétoire tumorale, et signale une variation de la pigmentation.)
- Call (43) - 17 OHcorticoides : 34 puis 19 puis 37 (mg/24h)
 - Wise (189) - 17 cétostéroïdes : 9,5 et 19,9
 - Albeaux-Fernet (3), (4) - 17 OHcorticoides : 20 et 13,1
17 cétostéroïdes : 13 et 6,15
 - Gilbert Dreyfus (75 bis) - fraction II oxygénée : 14 - 25
 - Engel (65) - 17 cétostéroïdes 42 et 26

C'est donc dire comme le souligne Warter (184) et Landon (106) que l'interprétation des tests dynamiques doit être interprétée en fonction de ces fluctuations spontanées. C'est pourquoi il nous paraît fondamental de pratiquer plusieurs dosages statiques de base parallèlement aux bilans ioniques, cependant que s'il existe une pigmentation, une observation clinique très soigneuse pourrait tenter d'en saisir les nuances (Nugent et Strott (175)).

11°) Taux de production de cortisol

Il est trouvé élevé deux fois :

89 mg/24 h (Nugent et Strott : N = 12 à 20)

245 mg/24 h (Landon)

12°) La fonction mineralocorticoïde

- Le taux de sécrétion est trouvé deux fois normal, une fois bas par Biglieri.

- L'aldostérone est trouvée plusieurs fois élevée dans les urines (mcg/24h)

- Warter (184) : 20

- Tenyi (183) : 25,6

- Lemon (97) : 25 (N = 2 Méthode de De Peterson)

- Webster (185) : 0,6 (N = 0,005 mg/24 h)

- Deux fois moyennement élevée

- 15,8 mcg/24 h (Gault (72)

- 10,7 (Marks (79)

- Aldostérone normale (Crosnier (53)

CONCLUSION

- Les dosages hormonaux peuvent atteindre des taux maximums :

17 cétostéroïdes urinaires : mg/24 heures

. 71,7 chez l'Homme

. 147 chez la femme

17 OH corticoides urinaires mg/24 heures

. 114 chez l'homme

. 136 chez la femme

Le cortisol plasmatique : 190 mcg / 100 ml

Ils peuvent atteindre des taux minima

17 cétostéroïdes urinaires mg/24 heures

. 10 mg (Homme)

. 17 mg (femme)

17 OH corticoides mg/24 heures

. 6 mg (chez l'homme)

. 9,2 mg (chez la femme)

Il existe une rupture du rythme circadien

Comme dans les autres syndromes de Cushing (Mauvais-Jarvis (113) ces patients excrètent relativement plus de cortisol que de cortisone.

Un exemple en est donné par l'observation de Tenyi (183)

Plasmatetrahydrocortisol : 20,8 mcg/100 ml

Plasmatetrahydrocortisone 16,6 mcg/ 100 ml

Par ailleurs la fonction minéralo-corticoïde est le plus souvent normale.

Elle est franchement élevée quatre fois.

L'élévation anormale des précurseurs est retrouvée 8 fois.

II - Bilan dynamique

Histologie de la surrénale et de l'hypophyse

I - Nous avons résumé dans un tableau E, les différentes observations où nous avons retrouvé une étude dynamique, l'histologie de la surrénale, et de l'hypophyse.

II - Nous rapportons, ici, les interprétations qui ont été données par les différents auteurs :

A) Les tests de freinage sont négatifs, ou partiellement négatifs même à fortes doses.

- Landon (106), Warter (184) sont frappés par les fluctuations spontanées des éliminations hormonales et pensent que cela peut expliquer ces résultats.

- Friedmann (70) pense que ce freinage négatif implique un site extra pituitaire de la source de substance "corticotrophine like".

AUTEURS	TEST a 1 ^o ACTH	FREINAGE	S.U.	L.V.P.	HISTOLOGIE SURRENALE	HYPOPHYSE HISTOLOGIE + ACTH
WARTER	+	Partiel (3 mg/ j/5 j.)			Hyperplasie gauche Adénomatoses à droite	- Etat de mise au repos - Cellule de CROOKE
BECKER		- (9mg/ j/2 j.)				Pas d ^e ACTH hypophysaire
FRIEDMANN	+	faible - fort -			Hyperplasie	Cytologie normale
MORSE	+	fort -			Hyperplasie	- Pas de cellules corticotropes - Cellule de CROOKE
MARKS SAMOLS	-	fort -	-		Hyperplasie	Cytologie normale
GEOKAS					Hyperplasie	Cytologie normale de quelques cellules basophiles
MIROUZE	+	-	faible réponse		Hyperplasie gauche Micropadénomatoses à droite	
STROTT NUGENT	+	Partiel 50 %	+	+	Hyperplasie	
CALL		-	+		Hyperplasie	
MIURA	+	Fort : partiel	+	au 3 ^e jour	Hyperplasie nodulaire	
STEEL	+	-				
LANDON	+	Fort : -			+ Insuline : + Pyrogène : +	
BROWN	+	Fort : -	+			
WISE	+	Partiel			Hyperplasie adénomateuse	Pas d ^e ACTH hypophysaire
DOMHAUER		2 mg/2 jours	faible réponse		Hyperplasie	
DEROT	-	3 mg/5 jours -	+		Hyperplasie gauche Nodules à droite	
A. FERNET	+	Fort -	faible réponse		Hyperplasie	
GAULT						ACTH hypophysaire bas.

AUTEURS	TEST à 1 ^{re} ACTH	FREINAGE	S.U.	L.V.P.	HISTOLOGIE SURRENALE	HYPOPHYSE
ROSS	-	-	-			
ESCOVITZ	ACTH IM : - sur 11 céto + sur 17 cétogetic				Hyperplasie	Cellules de CROOKE
ENGEL	+				Hyperplasie micronodulaire à gauche	
MARKS	-	- 2,25 mg/ j/ 4j.			Hyperplasie	
NICOLS	+	fort -			Hyperplasie	Cellules de Crooke Hyperplasie basophile avec dégranulation
MELONI	IM -	0,2 mg/ j/ 2 j. -	2 g/ j/ 2 j. -			
LEMON	-	fort -			Hyperplasie	- des cellules basophiles - cellules éosinophiles prédominant sur cellules chromophobes
BALLS	+				Hyperplasie	Hyperplasie du lobe antérieur avec cellules de Crookes.
BERTHELOT	+	+ en fin d'épreuve mais il avait eu auparavant des variations spontanées qui peuvent expliquer la positivité			Hyperplasie	Cellules de Crookes
WEBSTER					Hyperplasie	- Cellules de Crooks - Cellules chromophobes
GILBERT DREYFUS	+	3 mg/ j/ 5 jours			Hyperplasie	Hypophyse banale hormis les cellules de Crooks qui signent un état d'hypercorticisme.

B - Le test à la métopyrone négatif

Implique pour la plupart des auteurs que la sécrétion de substance corticotrophinique ne répond plus au contrôle homeostatique physiologique. La sécrétion est autonome.

C - Le test à l'ACTH est positif

Landon (106) et Friedmann (70), indiquent que la surrénale ne travaille pas au maximum de ses possibilités.

D - Les tests de stimulation sont positifs

Le freinage est positif ou partiellement positif

Nugent (175), Jones (90), Miura (130) estiment que la tumeur n'est pas autonome et peut se comporter comme une glande endocrine, le test au metopyrone indiquant une réponse de l'hypothalamus.

E - Tous les tests sont négatifs

Ross (160) pense que la tumeur se comporte de façon totalement autonome.

III - Enfin nous voulons signaler les difficultés qu'il existe à posséder des notions précises sur l'histologie hypophysaire. Très souvent on retrouve la notion d'une hypophyse normale mais ce n'est que très rarement que l'on retrouve des précisions exactes sur l'état des cellules corticotropes.

Par ailleurs, (Racadot (153 bis)) les délais écoulés entre l'autopsie et la préparation histologique, les manipulations hypophysaires peuvent rendre partiquement impossible l'interprétation histologique de l'hypophyse.

Toutes ces raisons expliquent probablement que le plus souvent on ne retrouve que, la notion de cellules de Crook traduisant la réaction de l'hypophyse à l'hypercorticisme. Par ailleurs ce n'est que très récemment qu'ont été mises au point les colorations histophysiologiques.

Au total : a) les études histologiques de l'hypophyse, n'apportent jusqu'à présent le plus souvent que la présence de cellules de Crooke.

b) La recherche de cellules corticotropes est rendue pratiquement impossible par la rétraction des cordons, comme cela est retrouvé (au cours de notre deuxième observation) et au cours de l'observation de Monsieur Gilbert Dreyfus, où l'histologie hypophysaire a été pratiquée par le Professeur Racadot.

c) C'est pourquoi il paraît bien difficile actuellement de vouloir tirer une conclusion de l'état fonctionnel de l'hypophyse : sur les résultats histologiques.

IV - L'histologie surrénale

- Il existe toujours une hyperplasie des surrénales.
- Dans un certain nombre de cas elle s'accompagne :
 - de microadenomatose
 - de formations nodulaires
 - de nodule métastatique.

III - LES DOSAGES DE "SUBSTANCE CORTICOTROPE LIKE" dans le plasma et la tumeur.

A) Dosage dans le plasma

1°) Par méthode biologique :

Becker (19) ACTH - 3,4 (N = 0,104 mU/100ml)

MSH - 0,36 (N = 0,09 mcg/ml)

Morse (128) 18 m U/100 ml

(méthode de Lyscombe et Nelson - N = 1 mU/100 ml)

Call (43) 1,4 m U / 100 ml (N = 0,4)

Brown (36) 1 m U / 100 ml

Wise (189) 1 mcg % (N = 0,25)

Domhaver (58) 0,15 m U / 100 ml (méthode de Liddle)

Albeaux-Fernet (3-4) 0,30 / 100 ml (N = 0,30) (Méthode de Girard)

Gilbert Dreyfus (75 bis) 1,2 m U / 100 ml (Méthode de Girard)

2°) Par méthode Radio immunologique effectuée dans le laboratoire de chaque auteur :

Landon (106) 125 mcq/ml (N = 50)

Landon et Greenwood (32) 2500 mcq/ml (N = 50 Méthode de Landon et Greenwood)

Demura (63) 200 et 260 mcq/ml (N = 30 à 70)

- Yalow (190) 800 à 1200 mcq/ml (N = 150 à 380)

Strott - Nugent (175) 2,10 m U/100 ml (N = 0,4 $\pm$ 0,12)

B - Dosage tumoral (Dosage biologique)

Marks (119) 1,5 m U/g de tissu (Technique de Russfield)

Strott et Nugent (175) 2,8 m U / g de tissu
0,15 m U

Nicols (134) 16,5 m U / g de tissu (Nelson et Hume)

Miura (130) 19 à 21 m U / 100 g de tissu

Steel (172) 381 m U/g de tissu (Méthode de Liddle)

Goldberg (77) prélèvement par biopsie hépatique (metastase)
12 m U/ g de tissu

Sayle (164) 21,7 mU par g de tissu (méthode de Liddle)

Meloni (120 bis) 27 m U / g de tissu (méthode de Lipscomb)

Lorhensz (107) 0,2 m U/ g de tissu (méthode de Liddle)

Engel (65) 125 m U / g de tissu (méthode de Liddle)

IV - DOSAGE DE LA SUBSTANCE CORTICOTROPE DANS L'HYPOPHYSE

Gault (73) signale un taux qui était bas

Becker et Wise (19 et 189) n'auraient pas trouvé de corticotrophine

Au total : L'élévation de la substance corticotrophinique dans le plasma et plus encore dans la tumeur est une caractéristique essentielle ; cela sans préjuger de son mécanisme de production par la tumeur.

A titre comparatif avec les autres syndromes de Cushing, nous reprenons la statistique de Landon et Greenwood (32) (méthode radio-immunologique).

Maladie de Cushing non traitée : 60 à 400 ug/ml

Après surrenalectomie 920 et 3390

Syndrome paraneoplasique : 125 et 2500

Cancer surrénalien : indétectable

On voit donc que seule, surrenalectomie donne ici des taux aussi élevés que les syndromes paranéoplasiques.

III - ETIOLOGIE

Nous rassemblons ici les principales étiologies retrouvées dans la littérature :

Nous reprendrons dans notre troisième chapitre, les particularités propres à chaque étiologie.

- Cancer bronchopulmonaires : 72
- Thymomes : 27
- Pancréas : 16 (dont 1 insulinosécrétant, et 1 avec syndrome de Zollinger - Ellison)
- Thyroïde : 6
- Cancer médullaire de la thyroïde : 2
- Tube digestif : 8
- Foie : 3
- Ovaire : 4
- Prostate : 3 (1 cas de Wise douteux selon l'auteur)
- Système nerveux central : 4
- Hypernephrome : 3
- Testicule : 2
- Col de l'Utérus : 1
- Sein : 1
- Trachée : 1
- Symphato - Blastome : 1
- myoblastome : 1
- Tumeur mixte de la parotide : 1
- Mélanome : 1
- Pheochromocytome bénin : 1

IV - REPARTITION SELON LE SEXE ET L'AGE

L' âge moyen de la maladie se situe entre 40 et 50 ans,
sauf au cours des cancers du poumon et du pancréas où il est un peu plus
bas.

I - Poumon

a) Répartition selon le sexe :

Sur 43 cas : on retrouve 29 sujets de sexe masculin
14 sujets de sexe féminin

b) Répartition selon l'âge :

- au dessus de 60 ans : 9 cas
- entre 50 et 60 ans : 9 cas
- entre 40 et 50 ans : 14 cas
- entre 30 et 40 ans : 5 cas
- au dessous de 30 ans : 1 cas
- au dessous de 20 ans : 1 cas

II - Pancréas

Sur 16 cas :

- ###### a) Répartition selon le sexe
- femmes : 10 cas
 - hommes : 6 cas

b) Répartition selon l'âge :

- au dessus de 50 ans : 4 cas
- entre 40 et 50 ans : 4 cas
- entre 30 et 40 ans : 4 cas
- entre 25 et 30 ans : 2 cas
- au dessous de 20 ans : 1 cas
- un fois un patient à deux ans.

III - Les principales Etiologies

<u>Nature de la Tumeur</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Femmes</u>	<u>Hommes</u>
Bronches	43	14	29
Thymus	22	8	11
Pancréas	17	10	6
Tube digestif	7	5	1
Thyroïde	5	4	1
Cancer medullaire de la thyroïde	2	2	

Au total

a) L'âge moyen se situe donc entre 40 et 50 ans. Par contre cet âge nous venons de le voir se situe plus bas dans le cancer bronchique et le cancer du pancréas.

b) Sexe : 1°) Il s'agit de femmes dans pratiquement la moitié des cas.

2°) Dans deux tiers des cas au cours des cancers du pancréas.

3°) Dans 6 cas sur sept au cours des cancers de la thyroïde

4°) Dans 5 cas sur 7 au cours des cancers du tube digestif.

5°) Dans 8 cas sur 22, au cours des thymomes

V - EVOLUTION

L'évolution de ces syndromes paraneoplasiques, est en général très rapidement mortelle ; l'évolution étant particulièrement explosive lorsque les deux syndromes surviennent de façon simultanée, comme cela est signalé par la plupart des auteurs (Leprat (98).

L'évolution est en moyenne de 7 à 10 mois (Landon (106), Lorhens (107), Pergola (143), Sayle (164) Warter (184), Wise (189), Jones (90), Gault (72), Friedmann (70), Domhaver (58), Becker (19), Goldberg (77)) dans la plupart des observations.

Quelques observations font état d'une évolution de 2 à 5 ans
(Geokas (75), Donhaver (58), Albeaux-Fernet (4), Brown (36), Morse (128))

Il existe des évolutions extrêmes, exceptionnelles :

a) évolution fatale en quelques jours, et semaines dans de
grands désordres clectrolythiques (Grosnier (53), Donart (57)).

b) Evolution très prolongée sur une trentaine d'années (Donhaver
(58), au cours d'un cancer médullaire de la thyroïde.

Quelques observations espèrent une évolution la plus prolongée
possible (avant de parler de guérison) (Strott (175), Meloni (120 bis)).

Il faut d'ailleurs noté au cours de l'évolution le pronostic,
le plus souvent rapidement fatal , qu'il est observé dans un certain
nombre d'observations, une rémission de l'hypercorticisme sous chimio-
thérapie anti-hormonale.

I I I e C H A P I T R E

E S S A I D E S Y N T H E S E

Nous reprendrons ici :

- A) Les principales caractéristiques des différentes étiologies
- B) Les hypothèses physiopathologiques qui peuvent-être évoquées pour tenter d'expliquer :
 - a) Les principaux signes de l'affection
 - b) Les résultats des tests dynamiques
- C) Les hypothèses qui ont été évoquées pour le mécanisme sécrétoire de la "substance corticotrophinique like".
- D) Les hypothèses évoquées pour l'élévation anormale de précurseurs.

I - PARTICULARITES DES DIFFERENTES ETIOLOGIES

Les deux étiologies majeures :

- Les tumeurs bronchopulmonaires dont nous rapprocherons les thymomes
- Le cancer du Pancréas.

I - LES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES

- Les hypercorticismes paranéoplasiques sont représentés dans 40 % des tumeurs bronchiques (Quenault (151)).
- Nous avons retrouvé 72 cas dans la littérature.
- Il s'agit tantôt de cancer à "petites cellules", tantôt d'adenomes bronchiques, parfois de carcinome épidermoïde.

A) Le cancer du poumon "à petites cellules" cancer indifférencié.

Il représente une des étiologies principales de l'affection. Dans certaines observations on a mis en évidence de hautes quantités de substance "corticotrophine-Like" dans la tumeur (Steel (172)). La potentialité sécrétoire de ce type de tumeur est importante :

Il a été décrit en effet de nombreuses manifestations endocriniennes paranéoplasiques (Cantero (16)).

- Syndrome d'hypersecretion de substance vasopressinique like, où l'acide ethacrinique semble être le seul diurétique capable de positiver la cléarence de l'eau libre.

- Syndromes carcinoïdes avec élimination de 50 H tryptamine, qui amènent les auteurs à évoquer les relations embryologiques qui unissent poumon et intestin, et à suspecter une anomalie acquise du métabolisme du tryptophane.

- Syndrome d'hypersecretion de "substance parathormone like", nous en rapportons d'ailleurs l'observation de Gault et Kinsella (72) qui associe hypercorticisme et hypercalcémie réalisant un véritable "syndrome plurien endocrinien paranéoplasique" (il importe d'ailleurs de souligner qu'il faut avoir éliminé la possibilité de métastases osseuses avant de porter un tel diagnostic).

- Syndrome d'hyperthyroïdie a été décrit par De Gennes (16).

- Fusco et Rosen en 1966 (Cantero (16) ont rapporté un cas de gynecomastie avec existence d'une "activité gonadotrophinique urinaire et tumorale," cette dernière ayant une activité immunologique proche de l'hormone lutéinisante.

- Valdes (Cantero (16) signale sans en donner d'explication une courbe d'hyperglycémie de type diabétique dans 20 % de cas de cancer du poulmon.

B) Les adénomes bronchiques carcinoïdes

- Strott et Nugent (175 et 90) décrivent neuf cas d'adenomes bronchiques avec hypercorticisme paranéoplasique et une mise en évidence de "corticotrophine like" dans la tumeur - deux fois.

- Lipsett (108) retrouve au cours des adenomes bronchiques des syndromes carcinoïdes fréquents. Il rappelle la présence de cellules argentaffines en petit nombre au cours de ces tumeurs. C'est dire que l'interprétation des éliminations de 50 H tryptamine peut être très difficile.

C) Enfin Marks (119) rapporte un cas de syndrome de Cushing paranéoplasique au cours d'un carcinome épidermoïde.

Cette potentialité sécrétoire majeure des tumeurs pulmonaires devrait être sous la dépendance de cellules hautement différenciées. Cependant une tumeur indifférenciée pourrait apparemment recouvrir une potentialité primitive et reproduire toutes les possibilités de polypeptides complexes (Ross (160)).

Certaines ayant par hasard alors une activité biologique.

II - LES THYMOMES

- Il est retrouvé 27 cas dans la littérature dont les 17 observations rappelés par Lemon (97) et les observations de Harris (83), Miura (130), Warter (184), Albeaux-Fernet (3-4), Gilbert Dreyfus.

- Il s'agit le plus souvent de thymomes malins ; l'histologie est parfois difficile à interpréter.

A - Histologie des thymomes sans hypercorticisme (Rougeaud (161)

- Il s'agit tantôt de thymomes organoïdes ou reticulothymocitaire, ou épithélio lymphocytaire ou persiste la lobulation d'un organe normal.

- Tantôt de thymome épithéliaux, la prolifération est due aux éléments du réticulum

- Beaucoup plus rarement il s'agit de thymomes mesenchymateux.

B - Histologie des thymomes avec hypercorticisme paranéoplasique

- On retrouve dans notre observation et celles de la littérature (Warter (184), Miura (130), Albeaux-Fernet (3-4) une structure de thymome malin sans thymocytes (Warter) avec :

- une participation vasculaire importante
- une ébauche de lobulation (A. Fernet)
- quelques amas lymphocytaires (Warter)
- un cytoplasme vacuole et clair indiquant une structure endocrinoïde.

- Cette non présence de thymocytes serait due pour certains auteurs à une lyse des constituants lymphoïdes (Warter, Camus (45), Huble (86), Bricaire (30). Une telle assertion est en accord avec les expériences de Berliner (10) qui montre que l'hydrocortisone a des effets destructifs sur les cellules thymiques, dont le protoplasme diminue et le noyau éclate par picnose, quelques cellules thymiques ont été retrouvées dans l'observation de Gilbert Dreyfus (75 bis).

C - Rapports hypercorticisme paranéoplasique et thymome

1°) Rapports de type endocrine :

De Moor rappelle que la thymectomie néonatale chez l'animal

s'accompagne d'un hypercorticisme et d'un renforcement de la 11 hydroxystéroïde deshydrogénase

- On ne retrouve pas au cours des tumeurs malignes de rapports particulier.

2°) Rapports cliniques :

a) Il existe un effet néfaste sur le développement tumoral des hormones corticosurrénales qui favoriseraient l'extériorisation d'un cancer latent (Riggs et Srague (158)).

C'est donc au moindre doute souligner l'intérêt de la médias-tinographie gazeuse (Coury (52) et de la phébéographie sélective (Reny (157, Thibaut (177)).

b) On ne retrouve pas de notion de myasthénie, qui existe par ailleurs dans 15 % des cas de thymome (Cazal (46), les troubles musculaires sont donc probablement ici le fait de l'hypercorticisme ; peut-être pour deux raisons :

- la myasthénie serait tardive au cours des tumeurs thymiques (Strauss (171), par ailleurs :
- l'on insiste actuellement sur le rôle de la corticotrophine en tant que thérapeutique immunosuppressive (Scmitt (165), Nouiallat (135), or l'on a dosé une substance "corticotrophine like" dans les thymomes (notre observation, Miura (130) Engel - (65) la libération de cette substance pourrait-elle limiter ou empêcher l'apparition de cette myasthénie ?

c) Il existe des troubles de la glycoregulation de type diabétique au cours de ces thymomes malins (Warter (184), notre observation) On ne retrouve pas la notion de dosage d'insuline dans ces thymomes. En effet Panski et coll. auraient trouvé dans les leucémies lymphoïdes thymiques un facteur "insulin like" (Cazal (46)

d) Enfin il a été mis en évidence au cours des thymomes malins un facteur déprimant l'érythropoïèse (Cazal (46). Peut-être est-ce un des facteurs qui explique l'absence de polyglobulie ?

III - Les cancers du PANCREAS

Nous retrouvons 17 cas dans la littérature

- 13 observations étaient signalées par Bricaire (33) et par ailleurs Geokas (75), Sayle (164), Derot (56), Samols et Marks (118), rapportent 4 autres observations.

L'histologie de ces tumeurs pancréatiques paraît très difficile à classer pour les anatomopathologistes.

A) L'histologie normale du Pancréas (Potet (150))

1°) La glande exocrine qui présente des cellules acineuses

2°) La glande endocrine : 4 types de cellules :

- Cellules Bêta à grains B - Insulino sécrétants
- Cellules delta à grains D ou cellules A₁ de Hellmann, sécrétant un produit proche de la gastrine antrale
- Cellules alpha à grains A ou cellules A₂ de Hellmann, sécrétant le glucagon
- Enfin, cellules mixtes qui auraient un rapport entre les cellules centroacineuses et canaliculaires.

B) Les tumeurs pancréatiques retrouvées dans la littérature

- Tantôt les auteurs décrivent des "tumeurs insulaires" (Sayle (164), Balls (17), Farrant (67), Meador (120), Marks (118))
- Tantôt un carcinome à cellules adipeuses (Crooke (54)).
- Tantôt des tumeurs carcinoïdes (Hallwright (80))
- Tantôt de nésioblastome malin avec différenciation Langershansienne (Derot (56), nos observations).

Cette difficulté d'interprétation trouve peut-être son explication dans la présence de cellules mixtes à grains exo et endocrine (Jean de Brux - Leger (96)), apportant un argument à la théorie de la transformation acino-insulaire soutenue en 1906 par Laguesse (15)

C) Trois observations méritent par ailleurs d'être retenues

1°) Celle de Marks et Samols (118) où il existe une hyperinsulinémie plasmatique très élevée (350 U / 100 millilitres).

2°) Celle de Geokas (75) car elle s'accompagne d'un syndrome de Zollinger-Ellison

3°) Celle de Sayle (164) qui s'accompagne d'une élimination de 50 H tryptamine

1°) Marks et Samols décrivent un "Insulinome" avec nombre modéré de cellules B à grains B, avec une double sécrétion insulínique et "corticotrophine like" dosée dans la tumeur.

Les auteurs parlent "de véritables pluriendocrinomatose", ils en rapprochent un insulinome avec syndrome carcinoïde et thyrotoxicose.

L'histologie de ces carcinomes hypoglycémisants est très délicate (Arnould (10) il peut y avoir la même histologie que les îlots normaux, la morphologie des granules des cellules B peut être modifiée (Greider (78-10) il pourrait y avoir dans les cellules B néoplasiques des granules normaux avec présence de fines fibrilles interposées entre les deux membranes basales, séparant les cellules néoplasiques des capillaires, et qui pourrait être une insuline anormale (Lacy (94-10)

Ce seraient des cellules tumorales indifférenciées des îlots pancréatiques qui seraient capables de sécréter des "substances hormonales like" : corticotrophine, aldostérone, sérotonine, hormone de type mélanotrope (Arnould (10). On ne saurait pas si ces différentes hormones sont produites par les mêmes cellules ou non (Arnould (10).

2°) La deuxième observation est celle de Geokas (75) qui associe syndrome de Zollinger Ellison et hypersecretion de "substance corticotrophine like". Les auteurs évoquent donc la double sécrétion de substance gastrinique et corticotrope.

a) Cette observation souligne la nécessité vis à vis de l'estomac d'une gastrectomie totale (Bonfils (24), Zollinger (191) Car les auteurs décrivent une récurrence de l'ulcère dont l'étiologie n'avait pas été découverte ; un tel geste surtout sur un terrain déjà rendu plus précaire par l'hypercorticisme associé, voit son indication reposer sur l'examen du liquide gastrique : (Zollinger (191)

- Etude de la sécrétion acide spontanée
- Couplée avec la sécrétion peptidique
- Etude du pouvoir secretagogue urinaire qui caractérise

l'activité gastrinique. (Rappelons que Mac Guigan et Coll ont utilisé une technique Radio-immunologique de dosage de la gastrine).

Ces examens sont fondamentaux pour poser l'indication de la gastrectomie (Bonfils (94), Plessier (148)).

En effet, pour Ellisson (148), au cours du syndrome qui porte son nom, la menace ulcéreuse menace le pronostic vital. (Lorsqu'il existe un hypercorticisme associé, une telle évolution est peut-être encore plus marquée), et justifie de donner la priorité à la gastrectomie.

b) Par ailleurs, il faut souligner ici que la diarrhée vient encore aggraver l'hypokaliémie.

3°) La troisième observation (Sayle (614) est celle d'un carcinome insulaire avec élévation de 50 H tryptamine. L'auteur se demande si la tumeur secrète un précurseur, devant l'absence de toute tumeur de type carcinoïde.

Par ailleurs cette observation est décrite avec un aspergillome pulmonaire. Est-ce une simple existence, est-ce une complication ?

D) Signalons que l'on ne connaît qu'une observation de tumeur à cellule alpha sécrétant du glucagon. Le bilan stéroïdien, les dérivés de la 50 H tryptamine se sont révélés normaux (Plessier (148)).

IV - LES AUTRES ETIOLOGIES

I - Les cancers de la thyroïde

A) Tantôt il s'agit de carcinomes anaplasiques

- de telles observations ont été rapportées par Riggs et Sprague (158), Anderson et Glenn (8), Høkflet (85-58), Dyson (64-58), Mirouze (124), Goldberg (77).

- Goldberg pose le problème de l'aggravation du carcinome par l'hypercortisolisme, selon l'auteur des études auraient montré que le cortisol peut avoir une action néfaste sur le développement tumoral. Ces rapports sont bien délicats à analyser.

- Dans la majorité des cas (hormis l'observation de Goldberg) ces patients sont du sexe féminin (Agées de 31 à 19 ans)
- Domhaver (58) qui a repris l'étude des cancers de la thyroïde pense que l'observation de Dyson est en fait un cancer médullaire.

B - Tantôt il s'agit de cancers médullaires de la thyroïde

- Il existe deux cas rapportés par Domhaver, et selon lui l'observation de Dyson (64-58).

1°) Les observations

- Le premier cas rapporté par l'auteur est particulièrement intéressant puisqu'il associe :

- cancer médullaire
- avec hyperplasie surrénale
- phéochromocytome bilatéral.

La corticotrophine plasmatique a été dosée après surrénélectomie, et était donc normalement augmentée ; Mais le taux revient à la normale après thyroïdectomie. On ne peut donc incriminer icile rôle éventuel du phéochromocytome dans le déterminisme de cette production de substance "corticotrophine like".

- La deuxième observation est un carcinome médullaire avec dosage de substance "corticotrophine like" dans la tumeur.

- Enfin, l'auteur rappelle une observation de cancer thyroïdien dont l'évolution s'étale sur 30 ans. Ce qui serait en accord avec un diagnostic de tumeur médullaire, mais il n'a pu contrôler l'histologie.

2°) Histologie

Il s'agit de cancer différencié proliférant à partir de cellules C ou parafolliculaires.

3°) Rapport hypercorticisme-cancer médullaire

- L'évolution extrêmement lente (Milhaud) (123), laisse à l'hypercorticisme le temps de se manifester cliniquement.

- Inversement : le bilan calcique positif, conforme au rôle d'épargne calcique de la calcitonine et qui permet de suivre en particulier l'évolution (Milhaud (123), peut peut-être être négative du fait de l'hypercorticisme.

4°) Possibilités secretoires

- Ce type de tumeur peut produire par ailleurs de façon incessante de la 50 H tryptamine et des prostaglandines (Milhaud (123), Williams (123-186), Williams et Karim (123-187)

- Enfin, la calcémie et la phosphatémie peuvent donner d'importantes fluctuations quotidiennes.

- Aussi peut-on peut-être imaginer un sort identique pour la substance corticotrophinique ; ces fluctuations spontanées probables étant une des caractéristiques de l'affection.

II - Les cancers du tube digestif

- Nous retrouvons 8 néoplasies du tube digestif, toutes du sexe féminin (âgées de 38, 42, 46, 54, 58, 62 ans, 1 non précisée), sauf une du sexe masculin (59 ans) (Domart (57)).

- Lorhenz (107) fait la revue de ces tumeurs du tube digestif :
- deux adeno carcinomes coliques (découverte la néoplasie 1 an et demi et 12 ans après le diagnostic d'hypercorticisme) (Riggs et Sprague (158)).
 - un cancer de la vésicule - évolution simultanée (Brickner (57)).
 - un adenocarcinome colique : évolution simultanée (Matys (107))
 - trois cancers de l'oesophage : Domart (57) et Lorenz (107), où les diagnostics ont été faits presque simultanément, Higgins (107), le carcinome de l'oesophage aurait été trouvé 12 ans après le diagnostic de syndrome de Cushing.

La substance corticotrophinique a été dosée dans la tumeur oesophagienne de Lorenz.

III - Tumeur du Foie

- Nous relevons 3 observations

1°) Celle de Gadrat (71) et Ribet (mélanosarcome) : où il existe des métastases hypophysaires ; les éliminations hormonales sont peu élevées, le bilan électrolytique est normal de même que l'hyperglycémie provoquée par voie orale. L'auteur met en doute le caractère néoplasique de l'affection.

2°) Call (43) et Bürmaester (39) (carcinome): rapportent deux autres observations. Le dernier a dosé la substance "corticotrope like" tumorale (3,25 m E d'ACTH). Celle-ci paraît là aussi le meilleur critère de l'affection, car l'on peut se demander qu'elle modification métabolique, la destruction du parenchyme hépatique, peut entraîner sur le métabolisme du cortisol et de la cortisol-Binding-globuline (C.G.B.)

IV - Les tumeurs de l'ovaire

On relève 4 tumeurs avec syndrome paranéoplasique, en particulier, Parsons (139), Nicols (133), Brown (36).

1°) Dans cette dernière observation l'histologie est celle d'un adénome tubulaire ou de tumeur type cellule du Hile de l'ovaire.

2°) Au cours des observations de Brown et de Nicols, les signes de virilisation sont nets.

Il existe au cours de ces tumeurs virilisantes une sécrétion d'androgènes dont la structure est différente des androgènes surrénaliens.

3°) On retrouve une élimination importante de 50 H tryptamine dans l'observation de Brown - 73 à 95 mg (N = 2 à 8 mg)

Le taux de production de sérotonine est de 103 mg (N=4 à 10,3)

Le pool miscible de la sérotonine est de 90 mg (N = 0,3 à 1,9)

On retrouve donc là encore une double sécrétion. Syndrome carcinoïde et hypercorticisme à partir d'une tumeur de l'ovaire.

Notons qu'il n'est pas signalé ici d'élévation anormale des précurseurs ; or il semble que c'est au cours d'une telle étiologie que l'on aurait pu évoquer une perturbation de la synthèse du cortisol par l'excès d'androgènes (Charma et Dorfmann (47)).

V - Les cancers de la prostate

Nous retrouvons l'observation de Webster (185) et les deux carcinomes de Wise (189), l'auteur émettant cependant une réserve pour l'une de ses observations.

A) Wise et coll veulent souligner ici plusieurs points qui leur semblent particuliers :

- des variations électrolythiques qui peuvent être léthales.
- ils émettent l'hypothèse que la castration semble augmenter l'excrétion des stéroïdes peut-être par défrenation hypophysaire, qui entrainerait une hyperplasie surrénale secondaire.

Une telle hypothèse est bien difficile à affirmer, En fait :

B) Le métabolisme des éliminations hormonales est délicat à apprécier chez des patients qui sont soumis à des doses massives d'oestrogènes :

- Doe et Dickinson (61), ont étudié le "non-Protein-Bound Cortisol" (ou N P C) au cours de la grossesse, après administration d'oestrogènes chez l'homme et la femme normaux, et au cours du carcinome de la prostate.

Résultats :

1°) Il y a une élévation de la cortisol-Binding-Globuline (ou C.B.G.) qui voit ses taux presque triplés - cela avait été montré aussi par de Moor et Heyns (61-126)

2°) Il y a aussi une élévation du "non-protein-bound cortisol"

- au cours du cancer de la prostate il est élevé à 9 h et 21 h, après traitement par oestrogènes. L'élévation à 21 h est encore plus nette.

- Au cours de la grossesse il est élevé à 9 h et à 21 h. La modération des signes cliniques d'hypercorticisme, qui sont parfois observés, est en accord avec une augmentation nette mais peu importante, due contrôlée par un rythme circadien qui la diminue mais sans pouvoir la ramener à la normale.

- Chez le sujet normal il y a seulement une augmentation à 9 h.

3°) Interprétation des auteurs :

- Au cours de la grossesse les auteurs rappellent qu'il a été démontré (Pincus (126-145) que la progesterone déplace le cortisol de hautes concentrations de C. B. G., cependant qu'il y aurait une faille des mécanismes de feed-back, pour ramener le non-protein-bound-cortisol" (N P C) à la normale.

- C'est ce dernier mécanisme qui pourrait être mis en cause au cours du cancer de la prostate sous oestrogènes.

A titre comparatif, rappelons que les doses d'attaques d'oestrogènes du cancer de la prostate commencent avec : 50 à 100 mg de diethylstibboestrol, puis le relais est pris par un traitement d'entretien de 2 à 5 mg (181), or, 100 mcg d'ethynil oestradiol donnent une élévation nette "du non-protein-bound-cortisol".

C) La valeur du dosage de "la substance corticotrope" dans le sang et la tumeur sera, donc ici un critère.

Important sinon le plus sûr pour affirmer le caractère paranéoplasique de l'hypercorticisme.

VI - AUTRES ETIOLOGIES

1°) Tenyi (183), rapporte un hypercorticisme qui serait secondaire à une périartérite noueuse ? L'aldosterone urinaire y était élevée : 25,6 mcg/24 heures.

2°) Une dernière étiologie nous retiendra : le phéochromocytome

Meloni (120 bis) décrit un pheochromocytome bénin avec dosage de substance corticotrophinique tumorale. Là encore ce critère paraît indispensable pour affirmer l'étiologie néoplasique de l'affection.

A) En effet il existe des relations entre tissu cortical et tissu médullaire :

- d'une part en effet il a été évoqué que l'enzyme de methylation serait sous la dépendance de l'activité corticotrope hypophysaire (Morneix).
- D'autre part il a été décrit des hypercorticismes s'associant à des phéochromocytomes, 14 cas dans la littérature (Morreix (129-163)).

Lorsque cette association existe l'ablation de la tumeur a parfois entraîné la regression des signes cliniques et biologiques de l'hyperfonctionnement surrénalien, si bien, que l'on peut évoquer le rôle inverse de la médullaire sur le cortex Morreix (129).

b) Par ailleurs : Murlow et Coll, rapportent un cas de pheochromocytome dans lequel la tumeur contenait une certaine quantité de cortisol. Ces auteurs mettent le fait en parallèle avec la présence à l'étude histologique du phéochromocytome, des cellules d'aspect inhabituel, avec de nombreuses vacuoles évoquant la présence de matière lipoides prenant le Soudan III et donnant une réaction chromaffine négative. (Tcherdakoff (176)).

Ces relations hypercorticisme-phéochromocytomes doivent donc rendre très prudent avant de porter le diagnostic de syndrome paranéoplasique.

II - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES PRINCIPAUX SIGNES DE L'AFFECTION

- Troubles électrolythiques, oedèmes
- Le diabète
- Les troubles musculaires
- les troubles psychiques
- la pigmentation

A - TROUBLES ELECTROLYTHIQUES, OEDEMES

Il existe une hypokaliémie majeure avec alcalose, comme nous le montre les chiffres de la littérature, et de nos observations.

1°) Nature de la baisse de la kaliémie

a) Cette hypokaliémie majeure peut ne pas être toujours associée à une baisse profonde du potassium échangeable ; elle pourrait être en effet liée à une élévation du rapport sodium/potassium échangeables (Prunty (149)).

b) L'observation de Samol (118) met en évidence, les deux composants qui peuvent entrer dans le déterminisme de l'hypokaliémie :

- il retrouve une diminution de 15 % du potassium total
- avec une augmentation de 25 % du sodium intracellulaire.

c) Des circonstances extérieures peuvent majorer l'hypokaliémie:

- la prise de diurétiques donnés pour des oedèmes au début de l'affection. L'observation de Miura (130) est à cet égard caractéristique.

Une thérapeutique thiazidique pour oedèmes malléolaires est suivie de paresthésies périphériques, d'asthénie musculaire, (aggravation de la baisse de la kaliémie) et aussi de polyurie (aggravation du diabète par l'hypokaliémie ?).

- L'association à un syndrome de Zollinger-Ellison (Geokas (75)) apporte ici un facteur de plus à l'aggravation de l'hypokaliémie du fait de la diarrhée.

2°) Mécanisme de l'hypokaliémie

a) Pour la plupart des auteurs elle est due à l'excès de cortisol.

1) La fonction minéralocorticoïde lorsqu'elle est dosée est le plus souvent normale.

- sur 3 cas, Biglier, trouve deux taux de production d'aldostérone normaux, et un bas.
- Landon (106), Derot (56), Hänze (82), Gault (72), nos observations, montrent des taux d'aldostérone normaux.
- La tetrahydroaldostérone est normale (Derot (56), (une de nos observations) (sous Régime normosodé)

2) La prise de spiro lactone est inefficace pour réduire la kaliémie (Derot (56), Geokas (75)).

3) Sous methopyrone et aminoglutétimide Becker (19) voit apparaître la diurèse sodée et la fonte des oedèmes qu'il avait observé, le retour à une kaliémie normale.

4) Il existe une relation étroite entre le taux de cortisol et le degré de l'hypokaliémie (Prunty (149)).

Par ailleurs, les taux de production de cortisol paraissent plus élevés dans les hypercorticismes paranéoplasiques que dans les autres

syndromes de Cushing. (Brooks (38) (il est élevé dans l'une de nos observations et très élevé dans l'observation de Landon (106)).

5) Les variations spontanées de la kaliémie suivent les fluctuations spontanées de la cortisolémie ; elle même, probablement sous la dépendance des fluctuations sécrétoires de la corticotrophine.

Strott et Nagent (175) rapportent en effet dans leur revue, le cas d'un patient ayant des variations des électrolytes en dehors de toute thérapeutique. Les auteurs estiment que de telles variations viennent des fluctuations du taux de production de cortisol.

Les auteurs donnent les chiffres suivants :

- à 8 h - Cortisol 12 mcg/100 ml avec hypokaliémie majeure
- 8 jours plus tard - Cortisol 18 mcg/100 ml kaliémie normale.

L'auteur conclue en évoquant le gré de la sécrétion tumorale de corticotrophine, ils auraient observé une variation de la pigmentation mais cela nécessite une observation clinique bien rigoureuse.

6) Cependant dans quelques cas : l'aldosterone est trouvée élevée

- Par Warter (184), Tenyi (183), Webster (185)
- On ne trouve pas beaucoup d'études systématiques de l'aldostérone au cours des observations de la littérature.
- On ne trouve pas de dosage de rénine parallèlement à l'étude de l'aldosterone.
- En particulier au cours des cas où il existe des oedèmes majeures : en effet cet état crée une diminution de la volémie efficace, qui peut alors stimuler la rénine, et entraîner peut-être alors une hausse relative de l'aldosterone.

Un tel état réaliserait alors un hyperaldostéronisme secondaire à l'hypercortisolisme et qui ne céderait qu'avec le retour à la normale du métabolisme du cortisol ?

3°) Les oedèmes

1) Pour la plupart des auteurs ils sont sous la dépendance de l'hypercortisolisme. Nous venons de voir leur régression, qui est rapportée dans l'observation de Becker (19), sous méthopynone et aminoglutetimide.

2) Un deuxième facteur peut augmenter leur importance, c'est l'hypoprotidémie qui existe souvent au cours de ces néoplasies. (Derot (56), Larhenz (107), Geokas (75), Bornstein (25) en particulier).

B - LE DIABETE

A - Il est souvent important dans les syndromes paranéoplasiques

Non contrôlé par les thérapeutiques orales et nécessite des doses importantes d'insuline (Morse (128), Ross, Mirouze (124), Strott (175), Albeaux-Fernet (3-4), Derot, Warter (184), Call (43), Dürmaester (39), Reichelmand (156), Stell (172), Wise (189), une de nos observations, Gault (73, qui en particulier emploie 150 unités zing mixte cristallisées)

- Tout essai de suspension de l'insulinothérapie entraine un résultat médiocre avec dans l'observation de Derot une réapparition de la cétose.

- Il est à signaler peut-être que la phényléthylbiguanide est à déconseiller : en effet, le terrain déficitaire (Deuil (179), Bigelow (22) constitue pour certains auteurs un facteur favorisant du risque d'acidose lactique.

B - Trois particularités peuvent peut-être expliquer son importance et sa fréquence qui paraissent majorés dans ces syndormes paranéoplasiques.

1) L'hypokaliémie majeure

- L'importance de la déplétion potassique pourrait créer une situation défavorable à une insulino secretion correcte (Conn (50).

2) La présence de "la substance corticotrophinique like"

Elle peut peut-être intervenir dans le déterminisme de ce diabète :

a) Il a été invoqué que l'élévation des acides gras libres plasmatiques (ou NEFA ou FFA) se comportent en inhibiteurs de l'insuline, en réduisant la tolérance aux hydrates de carbone (Darnaud (62), Randle (155)

- Ils inhiberaient la catalyse enzymatique de la pyruvate deshydrogénase, de la phosphofructokinase, de l'hexokinase (Randle) (155) inhibitant alors la phosphorylation des glucides.

b) La triglycéride lipase est activée par le glucagon, l'adrenaline, l'hormone thyroïdienne, et la corticotrophine (Mme Combret Laudat (49)).

Il a été démontré in vitro que la corticotrophine agit directement sur la lipolyse par l'intermédiaire de la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique à partir de l'ATP ; et va activer la triglycéride lipase (Butcher et Sutherland (41)).

Il en résulte une élévation des acides gras libres.

Peut-être un tel mécanisme pourrait ici intervenir.

3°) La nature même de la tumeur intervient

- Nous avons vu qu'il a été décrit des troubles de la glycoregulation au cours des cancers du poumon (Cantero (16)).

- Le cancer du pancréas intervient également (Plessier (148)) pour aggraver le diabète.

C - LES TROUBLES MUSCULAIRES

A - Pour la majorité des auteurs, cette myopathie est due à l'hypercatabolisme protéidique, due à l'excès de cortisol. (Schmitt - Duc) (165)

- Elle a d'ailleurs les mêmes caractéristiques que la corticothérapie iatrogène (Henry (84), Schmitt et Duc (165)).

- Elle atteint avec prédilection la ceinture pelvienne, les ischiojambiers, le triceps sural, les péroniers étant rarement en cause (Morse (128)). Elle est bilatérale symétrique de topographie rhinomélique (Henry) (84).

B - Particularités propres à l'hypercorticisme paranéoplasique

a) Une myasthénie peut être associée à la myopathie des corticoïdes. Les cancers du poumon ont en effet l'apanage des syndromes myasthéniformes (Schmitt et Duc (165)).

C'est donc dire que le terme myasthénie employé souvent dans la littérature mérite donc une justification, car les deux affections peuvent alors être associées.

b) L'importance de l'hypercortisolisme joint, à la néoplasie constituent des facteurs favorisants majeurs, pour expliquer l'importance, dans l'affection, des troubles musculaires.

c) Le diabète peut peut-être intervenir dans le déterminisme de l'atteinte musculaire :

a) pour Dérot (56) il faut au moins 4 à 5 ans à un diabète pour entraîner des troubles musculaires. Cela dépend donc ici de la longueur de l'évolution de l'affection.

b) On insiste actuellement sur une conception métabolique de la neuropathie diabétique, en particulier une carence en vitamines B₁ (Pirart (146), Camblier (49)).

c) Des troubles du métabolisme de la vitamine B₁ ont été observés au cours des cancers du poumon (Cantero (16)).

Peut-être cela constitue-t-il une circonstance favorisante ?

D - TROUBLES PSYCHIQUES

Un certain nombre de facteurs peuvent peut-être expliquer leur importance :

1) la présence de métastases cérébrales, est signalée plusieurs fois dans la littérature lors d'autopsies.

2) Il a été signalé des troubles psychiques au cours des syndromes neurologiques paranéoplasiques par cancer du poumon (Cantero (16)).

3) Des facteurs métaboliques peuvent encore peut-être intervenir :

- Il existe des troubles psychiques par troubles du métabolisme de la serotonine, en particulier à type de Schziro-phrénie (Serotonine - fiche Derol)
- L'alcalose métabolique est citée par Derot (56) comme facteur aggravant possible.
- Dernière éventualité : la "cortisol-Binding globuline" est basse chez des patients atteints de troubles mentaux (De Moor) (122). Au cours de deux syndromes paranéoplasiques la cortisol-Binding globuline est également basse. (De Moor (127, Miura (130).

Faut-il y voir une relation ?

E - LA PIGMENTATION

I - Description clinique

- Elle est retrouvée dans 25 observations sur la centaine de syndromes paranéoplasiques qui est retrouvée dans la littérature.
- Elle est typiquement addisonienne diffuse cutanée et muqueuse simplement constituée de petites taches brunes dispersées.
- Elle s'accentue souvent au cours de l'évolution. Elle peut apparaître soit précocement, soit après surranelectomie.

Dans un cas de Engel (65) elle disparaît après ablation du thymome.

Dans l'observation de Albright (6), elle disparaît après surranelectomie. Ce fait est resté sans explication.

II - Pathogénie

- L'hypothèse la plus séduisante serait une sécrétion par la tumeur d'un facteur corticotrophinique et mélanotrope like (Abe (1).

- Ou des facteurs "corticotrophin like et mélanotrope like" car d'une part a été isolé outre un facteur plasmatique corticotrope,

des substances mélanotrapes (Shimizu (167), Becker (19), et d'autre part, il a été isolé des substances tumorales non seulement corticotropes mais aussi mélanotropes (Hallwright (80)).

- Il a été isolé simultanément :

- dans le plasma : substance corticotrope et mélanotrope (Becker (19)).
- dans la tumeur : substance corticotrope et mélanotrope (Hallwright (80)).

F - DERNIERE PARTICULARITE CLINIQUE

- Les troubles neurologiques
- la constipation.

I - Troubles neurologiques

Deux éventualités :

A - Aréflexie totale avec troubles sensitifs à type d'anesthésie. Il s'agit d'une épidurite métastatique compressive en relation avec une métastase vertébrale (Albeaux-Fernet (3-4)).

B - Deuxième éventualité : au cours d'un cancer du poumon à petite cellule (Landon (106) d'une part, et au cours d'un adénome bronchique d'autre part (Nugen - Strott (175)

- on retrouve respectivement : une neuropathie périphérique à prédominance sensitive

et une hyperreflectivité tendineuse avec signe de Babinski bilatéral.

On peut évoquer ici en l'absence de métastases vertébrales, la possibilité d'une manifestation paranéoplasique de la tumeur pulmonaire.

Ces manifestations neurologiques ont été étudiées par (Cantero (16) au cours des cancers du poumon ; Il peut s'agir :

- de neuropathie sensitive pure qui serait le fait du cancer à petites cellules qui touche le protononeurone sensitif et parfois le cordon postérieur (ce qui s'accorde avec l'une des observations).
- de neuropathie mixte (en cas de neuromyopathie carcinomateuse).
- de troubles psychatriques.

Les auteurs rappellent qu'au cours de ces cancers :

- on a mis en évidence une anomalie du métabolisme de la vitamine B₁,
- des anticorps circulants orgamospécifiques dans une neuropathie sensitive pure et des complexes immunoglobuline de type IgG - antigamma.

II - Troubles digestif

- 3 fois nous avons retrouvé la notion d'une constipation.
- on peut évoquer ici le rôle de la déplétion potassique.

III - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES RESULTATS DYNAMIQUES

I - La tumeur secrète une substance corticophinique like.

A - Celle-ci a été dosée dans le plasma et la tumeur
(en particulier au cours de nos observations n° III)

B - Il n'a jamais été démontré que :

a) La tumeur secretait une substance "corticotrophine -
Releasing - Factor"

b) Il n'a jamais été trouvé de substance x qui serait secre-
tée par la tumeur et qui irait agir secondairement sur
l'hypothalamus.

II - Place de l'Hypophyse au cours de l'affection

A - Plusieurs arguments au cours de certaines observations
plaident en faveur d'une mise au repos de l'hypophyse.

1) L'histologie hypophysaire :

montre plusieurs fois l'absence de cellules corticotropes
(Racadot (153), Gilbert Dreyfus (75 bis), Morse (128), Warter (184).
(mais nous avons vu les réserves qu'il fallait apporter

2) La corticotrophine a été dosée dans l'hypophyse :

- deux fois elle est absente (Becker (19), Wise (189)
- Une fois il existe un taux bas.

3) L'observation de Miura (Thymome) (130)

Apporte un argument en faveur d'une telle hypothèse.

1°) Il rappelle la séquence des faits suivants :

a) - surrénalectomie gauche : diminution des éliminations hormonales, transitoire puis remontée rapide.

- Thymomectomie : diminution de tous les signes cliniques et biologiques.

b) Résultats des tests dynamiques :

- avant thymomectomie :

Les tests à la méthopyrone et à la dexaméthasone donnent une réponse positive.

- après thymomectomie :

Le test à la metopyrone est négatif.

2°) Tout ceci suggère pour l'auteur une mise au repos de l'axe hypothalamohypophysaire, l'insuffisance surrénale observée après exérèse du thymome supporte cette affirmation.

4) Enfin, il existe une rémission des symptômes après exérèse de la tumeur alors que l'hypophysectomie est sans effet (Strott - Nugent) (175).

B - Par contre d'autres arguments vont contre cette hypothèse

- Au cours d'un thymome inopérable l'implantation d'yttrium radioactif entraîne, la regression de la tumeur (Camus)

- Cependant Racadot trouve des cellules corticotropes au repos dans cette observation (153).

En fait, on peut peut-être admettre qu'il peut y avoir plusieurs stades évolutifs dans l'état de l'hypophyse ; et, que selon l'importance de la sécrétion tumorale l'hypophyse peut être plus ou moins réactivable ; le taux hypophysaire de corticotrophine qui a été trouvé normal dans certaines observations (Meador (120) apporte un argument à cette hypothèse.

III - Il existe une perte du rythme nyctemeral de la cortisolémie.

IV - La caractéristique majeure des syndromes paranéoplasiques nous semblent être les fluctuations importantes que l'on observe au cours de l'évolution de ces tumeurs.

- On ne peut en effet nous semble -t-il interpréter les résultats des tests dynamiques, sans en tenir compte.

- L'idéal serait alors de pouvoir :

- . Non seulement rejeter les dosages hormonaux périphériques
- . Mais aussi le taux de la substance corticotrophinique plasmatique.

V - Résultats des tests pratiques

A - Test de stimulation à la corticophine naturelle ou synthétique

- Leur positivité indique que la surrénale ne travaille pas au plafond de ses possibilités.
- leur négativité, l'hypothèse inverse.

B - Dès lors plusieurs éventualités

a) Les tests de stimulation au méthopyrone et à la lysine vasopressive sont positifs, il existe une diminution de 50 % des 17 OH corticoïde au test de dexamethasone, le taux de substance corticotrophinique plasmatique est très élevé.

Une telle éventualité est rencontrée dans l'observation de Nugent et Strott (175).

L'auteur pense que l'adénome bronchique réagit aux tests de stimulation et freinage comme le ferait une hypophyse. Il évoque alors deux mécanismes.

- 1) Ou la tumeur répond directement à la dexamethasone et à la lysine vasopressive.

2) Ou la tumeur répond au "corticotrophine releasing factor" que secréterait l'hypothalamus sous l'action de ces stimulus. Le CRF a été en effet trouvé dans le sang au cours de certains stress - Anderson (7).

3) L'hypophyse étant mise au repos, car la cortisolemie est élevée, la "corticotrophine like" est élevée.

b) Deuxième éventualité

- Le test à la lysine vasopressine montre une élévation de la corticotrophine plasmatique. Les tests de freinage montrent une diminution de 50 % de 17 OH corticoïdes, le taux de substance corticotrophinique plasmatique est normal ou peu élevé, la cortisolemie est peu élevée (notre troisième observation).

- Les mêmes hypothèses que précédemment peuvent être faites, mais aussi peut-être ici la réponse à la lysine vasopressine passe-t-elle par l'hypophyse, vu les taux de base de cortisol plus bas, le corticotrophine like normale à 8 h.

c) Troisième éventualité

- Le test au methopyrone est négatif ou très faiblement positif.
- Le test de freinage est négatif.
- On peut alors penser qu'il existe une secretion tumorale majeure qui ne se laisse influencer par aucun stimulus (On retrouve cette éventualité dans l'observation de Samols (118)).

d) Quatrième éventualité (notre deuxième observation)

- Il y a une réponse à la lysine vaso pressine
- Mais le test de freinage est négatif on peut penser que la tumeur est stimulable mais qu'elle fonctionne à un niveau élevé débordant tout mécanisme de freinage.

Au total :

1) Il est très difficile de schématiser les différentes situations, car les études ne sont pas homogènes.

2) Mais deux notions fondamentales se dégagent :

- les fluctuations sécrétoires observées conditionnent au premier chef tous les résultats de tests dynamiques, qui varient nous l'avons vu au gré de celles-ci.
- Enfin, ceci a pour conséquence que les explorations pratiquées au cours de ces syndromes paranéoplasiques ne représente, si l'on peut dire qu'un "instantané" dans l'évolution de la tumeur qui peut alors être tout différent plusieurs jours ? ou semaines ? après ?

3) C'est donc souligner l'intérêt fondamental de la répétition des dosages lorsque cela peut-être pratiqué.

IV - HYPOTHESES RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE DES MECANISMES DE PRODUCTION DE "SUBSTANCE CORTICOTROPHINIQUE" PAR LES TUMEURS MALIGNES

I - POUR GAULT ET KINSELLA (72-73)

- La possibilité que possèdent ces tumeurs à produire des polypeptides hormonaux qu'on ne peut différencier (ni de façon biologique ni de façon immunologique, Strott (175), Jarett (89), Landon (105)) de polypeptides physiologiques implique que ces néoplasmes peuvent apparemment contrôler les mécanismes régulateurs d'acide de sozyribonucléique en vue d'une synthèse d'hormones protéiques. En effet, on peut envisager que toutes les cellules du corps ont l'information génétique pour la synthèse des hormones protéiques.

Cette information étant alors seulement exprimer dans les cellules du système endocrine et mises au repos dans les autres. La production d'hormones ectopique impliquerait une diminution du gène represseur dans certains néoplasmes.

II - POUR UNGER (98)

- Les hormones protéiques pourraient être stockées dans certaines tumeurs malignes qui seraient incapables d'en assurer la dégradation par suite d'un équipement enzymatique défectueux. Ainsi s'expliquerait au mieux qu'un matériel à activité hormonale ait pu être isolé de certaines tumeurs avant même d'avoir été déversé dans la circulation, à la faveur d'une rapide croissance ou d'une nécrose du tissu néoplasique (Leprat (98)).

III - POUR NUGENT ET STROTT (175)

- La corticotrophine serait d'origine hypophysaire et sequestrée par la tumeur.

V - ELEVATION ANORMALE DE PRECURSEURS

L'hypothèse la plus souvent retenue par les auteurs est celle d'un engorgement des voies de la stéroïdogénèse.

(Mirouze (124), Bricaire, Tourneur, Leprat, Luton, Yacouvou (33)).

La corticosterone a été par ailleurs plus fréquemment retrouvé que les autres précurseurs ; son taux de production a été trouvé élevé.

- La corticotrophine interviendrait pour favoriser la transformation du cholestérol en précurseurs de l'aldosterone (Weil) (189 bis).
- Y-a-t-il ici une relation ?

I V e C H A P I T R E

TRAITEMENT - PRONOSTIC

A - TRAITEMENT

1°) Le traitement rationnel est l'exérèse de la tumeur maligne responsable.

2°) Un tel traitement peut être complété au besoin par la chimiothérapie antihormonale O P'P DD, et les antimitotiques (Philbert, Luton, De Fossey, Bricaire) (144 bis).

a) La thérapeutique par l'O P'P DD consistant à prescrire une dose d'attaque de 8 à 10 grammes par jour en 4 ou 3 prises de cachet de 1 gramme pour atteindre en une semaine et maintenue 4 semaines environ suivant la tolérance. Le traitement d'entretien s'établit entre 2 et 5 grammes par jour.

b) Il est possible au cours des traitements de longue durée de voir s'établir une insuffisance surrénale nécessitant un traitement suppletif (notre deuxième observation).

3°) D'autres auteurs ont employé :

a) L'aminoglutetimide (Becker (19) qui a donné une rémission clinique et biologique ; au cours du traitement il a été observé une hypothyroïdie comme cela a déjà été rapporté une fois au cours de cette thérapeutique. (144 bis).

b) Le metopyrone a été employé par Call (43) avec également une rémission. (cette thérapeutique était ici associée aux antimitotiques). Il a été aussi utilisé par Landon (106), Steel (172), et O Riordan (137).

4°) Lorsque la lésion est un thymome, il est indispensable même si l'exérèse a paru complète, d'associer une cobaltothérapie.

B - THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES PROPRES A CERTAINES ETIOLOGIES

En cas d'impossibilité de tout acte chirurgical, il a été proposé au cours des tumeurs pancréatiques des thérapeutiques particulières :

- 1) Au cours des tumeurs secretant de l'insuline ou une substance "insuline like" :
 - un antibiotique , la streptozotocine, agissant électivement sur les cellules B, a été employée. Murray-Lyow (131), Arnould (10).
- 2) Au cours des autres tumeurs pancréatiques :
 - La tubercidine substance extraite d'un champignon, aurait été essayé, mais avec une action toxique sur la lignée rouge.

C - PRONOSTIC

- Nous avons vu le pronostic le plus souvent fatal de l'affection.
- Il dépend bien sûr du degré de malignité de la tumeur et de la présence ou non de métastases lors de la découverte du diagnostic, et de la possibilité d'exérèse de la tumeur.

V - C O N C L U S I O N

CONCLUSION

Ce travail repose, sur l'étude de trois observations recueillies dans le service de notre maître Le Professeur H. BRICAIRE, et d'une étude parallèle des observations retrouvées dans la littérature.

I - Du point de vue clinique

- Nos trois patientes sont de sexe féminin.

- Nous retrouvons, les signes cliniques, caractéristiques qui doivent faire penser à l'HYPERCORTICISME PARANEOPLASIQUE, et qui sont retrouvés également dans la littérature.

- Importance des troubles psychiques
- Importance de la myopathie
- Présence d'oedèmes des membres inférieurs
- Présence d'un diabète instable qui nécessite l'insulinothérapie
- Par contre nos patientes ne présentaient pas de pigmentation qui est souvent rencontrée dans la littérature.

II - D'un point de vue biologique

A - Nous retrouvons les deux conséquences périphériques qui sont particulièrement nettes au cours de l'affection.

- L'alcalose hypokaliémie
- Les troubles de la glycorégulation

B - Résultats hormonaux.

1°) La fonction mineralocorticoïde :

Comme dans la plupart des observations, est normale chez deux de nos patientes.

2°) Les éliminations des stéroïdes urinaires des 24 heures, montrent les caractéristiques fondamentales de l'affection :

Eliminations qui sont

- Tantôt très élevées
- Tantôt plus modérées
- Avec fait essentiel des variations spontanées au cours de l'évolution de la maladie.

3°) La même constatation peut-être faite pour le CORTISOL plasmatique, son étude montrant par ailleurs :

La rupture du rythme circadien de la cortisolemie.

4°) Nous retrouvons une fois, comme cela a été également signalé par d'autres auteurs :

Une élévation anormale d'un précurseur le PREGNANTRIOL (8,3 mg par 24 heures).

5°) Des tests dynamiques ont été pratiqués chez nos patientes, et interprétés en fonction des fluctuations spontanées possibles de l'affection.

- Classiquement ces syndromes paranéoplasiques ne répondent pas aux tests dynamiques. Nous observons chez nos patientes trois types de réponse:

- Au cours de notre première observation : une réponse à la stimulation est observée, le freinage est négatif lors de l'épreuve de Liddle.

4 Au cours de notre deuxième observation : On observe une réponse à la stimulation, le test de freination "minute" est négatif. Une étude de la corticotrophine plasmatique a été effectuée à l'état de base. Le taux est élevé (0,50 milliunités pour 100 millilitres par la méthode de Girard). Il s'élève lors du test à la lysine-vaso-pressine.

- Au cours de notre troisième observation : Une réponse à la stimulation est également obtenue, ainsi qu'un freinage partiel lors de l'épreuve de Liddle. Le taux de la corticotrophine plasmatique est normal (0,13 milliunités pour 100 millilitres par la méthode de Girard). Il s'élève lors de l'épreuve à la lysine-vaso-pressine. Une activité corticotrope importante est trouvée dans la tumeur, (équivalente à 10 milliunités par gramme de tumeur d'après la méthode de Lipscomb et Nelson modifiée par Girard et Binous), ce qui paraît le critère le plus sûr des HYPERCORTICISMES PARANEOPLAS-
SIQUES.

D'un point de vue thérapeutique et pronostic :

- Le pronostic dépend du degré de malignité de la tumeur et de ses conséquences.
- Le traitement repose sur l'exérèse de la tumeur maligne, il peut être complété par la chimiothérapie anti-surrénalienne.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. H. BRICAIRE

G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABE K., ISLAND D., LIDDLE G.E., FLEISCHER N., NICHOLSON W.E. -
Radio immunologie evidence - for alpha - M S H in human pituitary
and tumor tissues (J.C.E. 27.46.1967)
- 2 - ALBEAUX-FERNET M.
La ménopause (Cahiers Baillière 1969)
- 3 - ALBEAUX-FERNET M.
Hypercorticismes paranéoplasiques (G.M.F. T 76 - N° 14 15/5/69
p. 2835)
- 4 - ALBEAUX-FERNET M., BONANI, KESSELER, BARTUELEME.
Tumeur maligne du thymus et syndrome de Cushing (M n° 9, N 21/2/68
p. 415).
- 5 - ALLOT E.N., SKIELTON N.O.
Increase adenocortical activity associated with malignant disease.
(Cancer 1960 - 2 - 278)
- 6 - ALBRIGAT
Malignant melanoma following bilateral adrenalectomy for Cushing's
syndrome. (J. Clin. Endocr. Metab. 1962 - 22 - 93)
- 7 - ANDERSON
Adrenocorticotropin releasing factor in peripheral blood increase-
luring-stress (Science 152 - 379 - 1966).
- 8 - ANDERSON E. et GLENN
Cushing's associated with anaplastic carcinoma of the thyroid gland
(J. Urology 95 - 1.4.1966).

- 9 - ARAKI Y.,
Paraneoplastie syndrome with hepatome : Naika 16.1048 5.11.65
(diagnostic)

- 10 - ARNOULD Y.
Hypoglécémie d'origine pancréatique dans l'hypoglécémie et traitement en pratique médicale. Publ sous la directive de Bastenie Maloine)

- 11 - ASSAN R.
Régulation de la glycémie (Gaz Med. France T 77 N° 2 15/1/70)

- 12 - AZERAD E., LUBETSKI Y., DUPREY Y. et FRIEDLER D.
L'acidose lactique chez les diabétiques (Presse Médicale 8/11/69
N° 47 p. 1705)

- 13 - BAGSHAW K.D.
Hypokalaemia carcinoma and cushing's syndrom (Lancet 1960 - 7145 - 284).

- 14 - BAGSHAW K.D.
Hyperfunction of the adrenal cortex with adrenal metastases
(Lancet 1960 - 7145 - 284 - 287)

- 16 - BALIBREA, CANTERO, CARJAVAL
Manifestations paranéoplasicas del cancer del poumon (Revista chilena paranéoplasicas del cancer del poumon) (T 112 - 15/1/1969
M. endocriniemes p I
M. neurologiques p II)

- 17 - BALLS (K.F.), NICOLSON (S.T.L.), GOOD-MANN (N.L.), TOUCHSTONE (S.C.)
Fonctionning ilset celle carcinoma of the pancreas with cushing syndrome (J.C.E. 1959 - 19 - 9 - 1134)

- 18 - BARTHELEME Y., WIEDERKEAR H.L., WILLIE A., FLORANGE
Hypercorticismes paranéoplasiques et tumeurs bronchopulmonaires
(Vie Méd. 49 - T₉ - Nov. 1968 p. 1569)

- 19 - BECKER (Gorden), ROTH L.
Efficacy of aminoglutethimide in the ectopic ACTH syndrome
(J. Clin. End. Metab. June 1968 - 28 - 921 - 3)
- 20 - BEFLINER
Ann Ny Acad. Sci. 1964 - 113 - 825
- 21 - BERTHELOT L., BENHANOU J.L., FAUVERT R.
Hypercorticisme et cancer de l'utérus (Presse Médicale 1961 -
69 - 1890 - 1902)
- 22 - BIGE LOW J.D., SHERMANN, FOA P.
Lactie acidosis diabetes mellitus and the biguanides compounds
(Acta Diabet - latin 6507 - 1969)
- 23 - BONFELS S., MIGNON
Fonction sécrétoire de l'estomac à l'état normal et pathologique
(Revue du Praticien 1968 - T 18 n° 9 p. 1366)
- 24 - BONFELS S.
Le syndrome de Zollinger Ellison, Problèmes, diagnostiques, et
thérapeutique
Revue du Praticien 1969 - T XIX p. 2931)
- 25 - BORNSTEIN, NOLAN, BERNONKE
Adrenocortical hyperfunctions in association with anaplastic carcinoma of the respiratory tract.
(New Eng. Journal of Med. 1961 - pp 261 - 363)
- 26 - BOUTELIER
(Diagnostics 8 p. 25)
- 27 - BOURRILLON R.
(Biochimie des protéines)(G.M.F.)
- 28 - BRICAIRE H., LEPRAT J.
Manifestations endocriniennes et affections malignes.
(Actualité endocrinologique de la Pitié 9161 - Expansion)

- 29 - BRICAIRE H., LEPRAT J.
Hypercorticisme androgénique et stérilité féminine
(Journée de la Pitié 1964 - p. 325 Masson)
- 30 - BRICAIRE H., MOREAU
Thymus et glandes endocrines (XXXVIIe Congrès de médecine française
Paris 1969 - Masson)
- 31 - BRICAIRE H., LUTON J.P., Melle LAURENT
Syndrome de Cushing avec pigmentation (C.P.M. 75 n° 53 16/12/67)
- 32 - BRICAIRE H., LUTON J.P.
La physiopathologie du syndrome de Cushing (Acta Clinica Belgica
1969 vol. 24 n° 3 p. 131)
- 33 - BRICAIRE H., TOURNEUR R., LEPRAT J., LUTON, YACOVOV
Syndrome de Cushing et cancer du pancréas. Aspect particulier des
hypercorticismes paranéoplasiques.
(Service des Hôpitaux n° 13 /3/14 Mars 1965 p. 767)
- 33 - BRICAIRE H., LUTON J.P., GORLAND M.
bis) La microadénomatose de la corticosurrénale dans les syndromes de
Cushing à partir de 14 observations
Mémoire Ann. de Méd. Int. (à paraître 1970).
- 34 - BRUN J., REVOL A., QUENEAU P.
Cancers bronchopulmonaires avec hypercorticismes vrais ou dégradés.
(P. M. n° 51 T 77 - 20/11/69 p. 1891)
- 35 - BRUNET N.
Cancer à petites cellules
(G.M.F. T 77 n° 6 p. 1323)
- 36 - BROWN H. and CASE M.
Cushing's syndrom and malignant carcinoid syndrom frone ovarian
neoplasm.
(Arch. of Int. Med. Avr. 65 - 115 - 490 - 4)

- 37 - BRICKNER P.W., LYONS N., LANDAU S.J.
Cushing's syndrome associated with endocrine neoplasms.
(Amer J. Med. 1961 - 31 - 632)
- 38 - BROOKS V.E.H.,
Appraisal of adrenocortical hyperfunction patients with Cushing's
syndrome and non endocrine tumor.
(J. Clin. End. Metab. 1963 - 23 - 725)
- 39 - BURNAESTER P., BIANCHI, KLUTMANN, TOR HORST
Paraneoplastisch Cushing's syndrome bei primärem Leberkarzinom
(Deutsch Med. Woch. 26 Janv. 1968 - 93 - 164 - 5)
- 40 - BURGSTEDT (J.J. Von).
Thymus carcinom und Cushing's syndrome
(Mschr. Kinderheilk, 1956 - 104 - 395-398)
- 41 - BUTCHER and SUTHERLAND EW.
The role of cyclic A M P in the lipolytic and antilipolytic actions
of hormones on adipose tissue. Part. I p. 150
(Excerpta Medica foundation International Congress - n° 161 - 1968).
- 42 - BEAULIEU E.
Le cortisol effet physiologique
(Cahiers du Collège de Médecine - Questions d'Internat 1964).
- 43 - CALL (R), HORNER I., ZAKIKAEIEM JOSEPH GAFNI
Successful methylprednisolone therapy of the ectopic ACTH syndrome
(Arch. Int. Med. 22 Juillet 1968 - 121 - 549 - 53)
- 44 - CAMBIER J., MASSON M., CHAI NICITA
La neuropathie diabétique
(Revue du Prat. p. 3768 - T. 28 - n° 26)
- 45 - CAMUS J.L., MONSAINGEON A., CHOMETTE G.
Syndrome de Cushing et hyperplasie surrénale
(R. M. 1969 - 69 - 2266-2669)
- 46 - CAZAL P.
Physiologie du thymus (G.M.F. 76 - 6 - 1087)

- 47 - CHARMA B.C., FORCHIELLI E., DORFMAN R.E.
Inhibition of enzymatic steroid 11 beta - hydroxylation by androgen
(J. Biol. Chem, 1963, 238, 572-575)
- 48 - CHRISTY N.P., J.H.
Pathogenie of hypokaliémie alcalosis in cushing's syndrom.
(New England journal of Med. 1961 - 265 - 1083)
- 49 - Melle COMBRET, LAUDAT P.
Données récentes sur les phénomènes de lipolyse au niveau du tissu adipeux.
(Revue Française d'études cliniques et biologiques - 1968 n° 4 - v 13 p. 329)
- 50 - CONN J.W.
Hypertension potassium ion and impaired carbohydrate tolerance
(New England 1965 - 273 - 1135)
- 51 - COPE C.L., BLACK E.G.
J. obstet gynec. Brit. comm. 66 - 404 - 1959)
- 52 - COURRY Ch.
Diagnostic clinique et paraclinique des tumeurs de la loge thymique.
(G. M. F. 76 - 6 - 1107 - 1969)
- 53 - CROSNIER J., TIMMERMAN L.
Trois cas d'alcalose avec hypokaliémie au cours de l'évolution du cancer. Rôle probable d'un hypercorticisme.
(Sem. Hôp. Paris 1960 - 36 - 2516-2518)
- 54 - CROOKE A.C.
Basophilism and carcinoma of the pancreas
(J. Path. Bact. 1946 - 58 - 667)
- 55 - DEROT M. et MOREL MAROGER A.
Etude clinique de la neuropathie diabétique
(4è congrès de la fédération internationale du diabète - Genève page 470 - Médecine et Hygiène Genève).

- 56 - DEROT N., FREYCHET-CHAPUT G., TCHOBROUSKY, KLINKNECHT, HIRSZEL
Etude chimique et biologique d'un cas d'hypercorticisme paranéoplasique en rapport avec un résidioblastome malin
(Annales d'endocrinologie 1968 p. 765 - Tome 29 - n° 6)
- 57 - DONART A., HAZARD J., HUSSON R.; LABRAN C.
Alcalose hypokaliémique et cancer. A propos de deux observations personnelles.
(Sem. Hôp. Paris 1964 - 40 - 1082 - 1087)
- 58 - DONHAVER G.F., SCHUMACHER P., HAZARD G.B.
(J.C.E.M. August 1968 - 28-8 1199)
- 59 - DONALD P., ISLAND, NAOKATA, SHIMIZU, WENDELL, E. NICHOLSON, KAORN ABE, ETSURO OGATA, LIDDLE (G.W.)
A method for separating small quantities of M S H and ACTH with good recovery of each.
(J. Clin. Endocr. 1965, 25, 975)
- 60 - DUGUID J.B., KENNEDY A.M.
Oat. cel tumour of mediastinal glands
(J. Pathol. Bact. 1930 - 33 - 93 - 99)
- 61 - DOE R.P., DICKINSON P., ZINNEMAN H., SEAL SS.
Elevated non protein bound cortisol (NPC) in Prégancy during oestrogènes administration and in carcinoma of the postate
(J. Clin. End. Metab.)
- 62 - DARNAUD C., DEWARD Y.
Essai d'une synthèse de physiologie pathologique du diabète à la lumière des conceptions de Randle
(Le diabète T 15 - 4 - 297 - 1967)
- 63 - DEMURA H., WEST C.D., NUGENT C.A., NAKAGAWA K., TYLER F.H.
A sensitive radio immunoassay for plasma ACTH levels
J. Clin. End. Metab. 1966 - 26 - 1297-1302
- 64 - DYSON
New england journal of medecine 261 - 169 - 1959

- 65 - ENGEL F.L., KAHANA L.
Cushing's syndrome with malignant corticotrophin producing tumor
Remission and relapse following subtotal adrenalectomy and tumor
resection
(A. M. J. 1963 - 34 - 726 - 734)
- 66 - ESCOVITZ W.E., REINGOLD I.M.
Functioning malignant bronchial carcinoid with Cushing's syndrome
and recurrent ~~scins~~ arrest.
(Ann. of Intern. Med. 1961 - 54 - 6 - 1248 - 1259)
- 67 - FARRANT P.C., INSLEY J.
Increased adrenocortical activity and malignant disease
(Lancet 1960 - 6 - 147 - 434)
- 68 - FISTCHGOLD
(Conference chez le Professeur Gilbert Dreyfus 1969)
- 69 - FRANK E.
Thymus karzinom int Cushingschem syndrom (der thyrogene morbus
Cushing)
(Schweiz - Med. Wochr. 1945 - 75 - 152-154)
- 70 - FRIEDMANN M., MIKAIL J.R., BHOOLA K.D.
Cushing's associated with carcinoma of the bronchus in a patient
with normal plasma. Electrolytes.
(British Med. Journ. 1965 - 426 - 27 - 9)
- 71 - GADRAT, RIBET, SUDUCA, LEGUEVEQUE (Pascale)
Syndrome Cushingoïde au cours d'un mélanosarcome du foie. Métas-
tase ante-hypophysaire microscopique
(Arch. Mal. App. Digest. 54 - 1199 - 24 - Nov. 65)
- 72 - GAULT, KINSELLA
Carcinoma of the lung with adrenal hyperfunction and hypercalcemia
treated by parathyroidectomy
(Canad. Med. Ass. J. 1965)

- 73 - GAULT, KINSELLA, BILEFSKY, ARONOFF
Adrenocortical hyperfunction associated with bronchogenic carcinoma.
(Canada. Med. Ass. Jour. Déc. 1965 - 93 - 1243-9)
- 74 - GENNES (L. de), BRICAIRE H., LEPRAT J.
Les syndromes endocriniens paranéoplasiques
(Presse Médicale 70 n° 44 - 1962 p. 2035)
- 75 - GEOKAS MC. YOUL CHUN J., DINAN J.J., BECK L.T.
Islet cell carcinoma (Zollinger Ellison syndrome) with fulminating adrenocortical hyperfunction and hypokaliemia.
(Canad. Med. Ass. J. 1965 93-137)
- 75 bis Gilbert DREYFUS, DELZANT F., CHOMETTE G., MODIGLIANI E.,
Hypercorticisme paranéoplasique d'origine thymique.
(Ann. Med. Int. 1 - 1970 - 58)
- 76 - GIRARD F., BINOU M., THAM HUN TRUNG M.J.
Méthode d'estimation de l'activité cortéicotrope du plasma.
(Rev. Franc. Etud. Clin. et Biol. Paris 1966 - 752)
- 77 - GOLDBERG W., Mac NEIL M.J.
Cushing's due to an ACTH producing carcinoma of the thyroid.
(Canada. Med. Ass. Journal - June 1967 - 1577 - 9)
- 78 - GREIDER M., ELLIOT D., ZOLLINGER R.
An electron microscopic study of islet cell adenoma
JAMA 186 - 566 - 1963
- 79 - HASEGAWA H.
Lung cancer steroid abnormality and potassium response to K₂SO₄
(Keio J. Med. 14 - 113-22 sept 65)
- 80 - HALLWRIGHT G.P., NORTH K.A.K., REID J.D.
Pigmentation and Cushing's syndrome due to malignant tumor of the pancreas
(J. clin. endoc. 1964 - 24 - 6 - 496-500)

- 81 - HANSEN MM.
Hyperadrenocorticisme with malignant tumor in a non endocrine tumor
(U. Geskr. Laeg. 127 - 591 - 5 - 1965)
- 82 - HANZE S., PIERACH C.A.
Hypercorticisme associated with neoplastic disease
(Ger Med. Dort. 1966 1/213)
- 83 - HARRIS P.W.R. et EL. KATIB M.B.
Myelomatose with malignant thymoma
(Brit. J. Surg. n° 6 472-476 - Juin 1968)
- 84 - HENRY P.
La myopathie corticoïde
(Concours Médical 18/10/1969 - 91 - 42 p. 7363)
- 85 - HOEFELT - STORGEN
(Acta Endocr. 31 - 175 - 1959)
- 86 - HUBBLE D.
Cushing's syndrome and thymic carcinoma
(Vart - J. Med. 1949 - 18 - 133-147)
of Islet cell Adenoma
(J.A.N.A. 186 - 566 - 1963)
- 87 - Mme GUIDOLLET J., ARNAUD Ch., LOMSOT P.
Variations physiologiques de la transcortine-plasmatiques au cours de la grossesse.
(Presse Médicale 77 - 19 - 719 Av. 1969)
- 88 - JACKSON C.E., BOONSTRA
Relationship of hereditary hyperparathyroidism to endocrine Adenomatosis
(An. J. vol. 43 - Nov. 1967 - 727)
- 89 - JARETT L., LACY P.E., KIENIS D.M.
Characterisation by immunofluorescence of an ACTH substance in non pituitary tumors from patients with hyperadenocorticism.
(J.C.E.M.) (1964 - 24 - 543)

- 90 - JONES J., SHAVE S., FLINK Gilbert; E.
Cushing's syndrome induced by the ectopic production of ATCH by a
bronchiol adenoma carcinoïd
(J.C.E.M. 1969 - 29 n° 1)
- 91 - KEPLER E.J.
polyglandular dyscrasias involving abnormalitiés sexual caractéris-
tiés : report of 4 cases
(Proc. Mayo Clin. 1933 - 8 - 102-107)
- 92 - KOVACH (R.D.), KYLE L.H.
Cushing's syndrome and bronchogenic carcinoma
(Amer J. Med. 1958 - 24 - 6 - 981 - 988)
- 93 - KRACHT J., HANTSCHMANN N.
Tumorsyntropien des Cushing syndromes
(Acta Endocr. 1961 - 38 - 490 - 514)
- 94 - LACY P.E.
Electron microscopes of the Beell of the Pancreas
(A.M.J. - 31 - 851 - 1961)
- 95 - LAGUESSE
(Revue générale d'histologie 1906 - 2 - 12 - 84)
- 96 - LEGER L., BRUX Jean de,
Ilots de langerhans du pancréas humain au microscope électronique
(R. M. 26 Avril 1961)
- 97 - LEMON E.C., GRASSO S.G., KINSELL
Activité ACTH dans un thymome associé à une dysgenésie gonadique
(J.C. Endo. 26 n° 1 - 5 Janvier 1966)
- 98 - LEPRAT J.
Syndromes endocriniens paranéoplasiques
(Bruxelles médical n° 1 Janvier 1968)
- 99 - LEBEUF B. et DUROCHER J.G.
Cortisol, effets physiologiques
(Annales d'endocrinologie)

- 100 - LEYTON O.
Multiglandular disease
(Lancet, 1931 - 1 - 1221-1226)
- 101 - LEYTON O., TURNBULL M., BRATTON A.B.
Primary cancer of the thymus with pluriglandular disturbance
(J. Path. Bact. 1931 - 34 - 635-660)
- 102 - LIDDLE G.M., ISLAND D.P., NEY R.L., NICOLSON W.E., SHIMIZU N.
Non pituitary neoplasms and Cushing's syndrome
(Arch. Int. Med. 1963 - 111 4 470/475)
- 103 - LIPSCOMB H.S., NELSON D.H.,
A sensitive biological assay for ACTH
(endocrinology 1962 71-13)
- 104 - LOFREDO V.
Tumeurs virilisantes de l'ovaire
(G. M. F. I.V.1964)
- 105 - LANDON J., BESSER G.M.
Plasma levels of immuno reactive corticotrophin in patients with
Cushing's syndrome.
(British medical journal 1968 - 5630 4 - 552)
- 106 - LANDON J., JAMES H.T., LEART V.S.
Cushing's syndrome associated with a corticotrophin bronchial
neoplasms
(Acta Endocr. 1967 - 56 - 321)
- 107 - LORHENS F.N., CUSTER S.
ACTH producing metastases for carcinoma of the oesophagus
(Ann. Int. Med. 1965 - 62 10/7)
- 108 - LIPSETT M.B.
Humoral syndrome associated with cancer
(cancer Rescarel 25 1068 73 August 1965)
- 109 - LYSETT M.B., ROSENBERG E., WALDMANN T.
Humoral syndrome with non endocrine tumors
(Ann. Inter. Med. Oct. 1964 - 61 - 733-56)

- 110 - Mac CULLAGH (E.P.), TRETBAR M.A.
Treatment of Cushing's syndrom with amphenon = report of two cases,
one with probable thymome.
(J. Chir. Endocr. 1958 - 18 - 134-148)
- 111 - MAC GUARRY E.E., BECK J.C.
Dosage immunologique de l'ACTH
(Ann. Endocr.)
- 112 - MAUVAIS-JARVIS P., BARRAT J.P., DECOURT J.
Les ovaires polykystiques
(Semaine des Hôpitaux n° 32-33-34-35 - 10 Juillet 1967 p. 2092-2107)
- 113 - MAUVAIS-JARRIS P., BAULIEU E.
Etude hormonale du syndrome de Cushing
(Ann. Biol. Clin. 1965 - 3 - 4 - 529)
- 114 - MAUVAIS-JARVIS (P.), BERCOVICI J.P.
Biogénèse des stéroïdes ovariens
(P.M. 9 Mars 1968)
- 115 - MAUVAIS-JARVIS P., BERCOVICI J.P.
Syndrome de féminisation testiculaire
(Ann. Méd. Int. Déc. 1969 n° 12 p. 817)
- 116 - MAUVAIS-JARVIS P., BERCOVICI J.P.
cours du certificat d'endroemologie
- 117 - MAUVAIS-JARVIS (P.), FLOCH H., BERCOVISI J.P.
Studies on testosterone metabolism in subjects with normal and patho-
logical sexual differentiation
(J.C.E.M. Vol. 28 n° 4 April 1968 p. 460)
- 118 - MARKS V., SAMOLS E.
Hyperinsulinisme and Cushing's syndrome
(Brit. Med. J. 29 Mars 1965 - 14/9)
- 119 - MARKS L., RUSSFIELDS A., ROSENBAUM D.
Corticotropin secreting carcinoma
(J. Auer. Med. Ass. 1963, 183, 115-118)

- 120 - MEADLOR C.F., LIDDLE G.W., ISLAND D.P., NICHOLSON W.E., LUCAS C.D.
NUCKTON J.B., LUETSCHER J.A.
Cause of Cushing's syndrome un patient with tumors arising from non
endocrine tissue
(J. Clin. Endo. 1962 - 22 - 693 - 670)
- 120 MELONI C.R., TUCCI J., CANARY JJ., KYLE L.H.
Bis Cushing's syndrome due to bilateral adrenocortical hyperplasia caused
by a benign adrenal medullary tumor
(J. Clin. End. Met. 11 - 1192 - 1966)
- 121 - MICIC R., ARSENIJENIC M.
Cushing's syndrome caused by mediastinal tumor
(Lancet 1963 - 11 - 436-438)
- 122 - MILGROM
Hypercorticism et cancer pulmonaire à petites cellules
(Revue de tuberculose en pneumologie 1966)
- 123 - MILHAUD G., COUTRIS B., TUBIANA M.
Cancer médullaire de la thyroïde et syndrome d'hyperthyrocalcitonine
(Presse Médicale 17/1/69 77 - n° 56 p. 2129)
- 124 - MIROUZE J., PAGES A., JAFFIOL C., BADACH L., SAADE F., BERNARD R.
Etude chimique, métabolique hormonale et anatomique d'un hypercor-
ticisme paranéoplasique révélateur d'un cancer thyroïdien.
(Sem. Hôp. Paris 1965 - 41 - 3108)
- 125 - MOOR P. De, DECKS
Métabolisme de la corticosurrénale et du thymus
(Ann. D'Endocrin. Mars-Avril 1968 - 26 - 204-7)
- 126 - MOOR P. De, HEYNS W.
(J.C.E. 28-313 - 1968)
- 127 - MOOR P. De, HENDRIX
Clinical features observed in a patient with an unexplained low
cortisol binding capacity.
(Acta-Endocrinologica 1965 - Feb. 48 - 272-82)

128 - MORSE, KERENYI, NELSON

Prolonged hyperadrenocorticotrophin and pigmentation associated with bronchial carcinoid tumor.

(Canad. Med. Ass. 9 - 96 - 104 - 9 14/1/67)

129 - MORNEIX R., O. PEYRIN Mme

Physiologie du système adrenosympathique

(Rev. Lyon Médecine Août-Sept. 69 - p. 9)

130 - MIURA K., SAKAKI C., KATSUSHIMA, OTTOMO, SATO, DEMURA, TORIKAI, SASAMO

Pituitary adrenocortical studies in a patient with à Cushing's syndrome indirect by a thymone.

(J.C.E.M. 1967 27-63)

131 - MURRAY, LYON, EDDLESTON (ALWF), WILLIAMS V., BROWN H., HOGGIN B.M., EDWARDS J.C., TAYLOR V.W.,

Treatment of multiple hormones producing malignant islet cell tumor with streptozotocin

(Lancet 2 - 895 - 1968)

132 - MOOR L. De, HEYNS W.

Clinical and biochemical features associated with extreme GBC values possible significance of these associations

(ANN. D'End. Fév. 1968 - P. 186)

133 - NICHOLS J., WARREN J., MANTZ F.

ACTH like exaction from carcinoma of the ovary

(T. Ann. Med. Ass. 1962 - 182 - 713)

134 - NICHOLS J., GOURLEY W.

Adrenal weight maintaining corticotrophin in carcinoma of the lung.

(J. Ann. Med. Ass; 1963 - 185 - 696)

135 - NOUAILLAT F., MARCEL G.A.

Syndrome myasthénique et thymus.

(G.M.F. - 76 - 6 - 1147 - 1969)

- 136 - O'BRIEN, BURKINSHAW, PENDOWER
Cushing's syndrome associated with Islet cell tumor of the pancreas
in boy aged two years
(Arch. Dis. Childhood - Oct. 1967 - 42 - 525 - 3)
- 137 - RIODAN JCH.
(Ann. Int. Med. June 1963 - 58 - 993-1002)
- 138 - PARRISH
Neuroblastome - hypokaliémie carcinoma and cushing's syndrome
(Lancet 2603 - 1960 - J.A.M.)
- 139 - PARSONS V., RIGBY B.
Cushing's syndrome associated with adenocarcinoma of the ovary
(Lancet 1958, 7054, 992-994)
- 140 - PAUPE J.
Polyadenomatoses
(G.M.F. T 76 n° 11 15/5/1969)
- 141 - RAYNE AW., RABEN M.S., ASTWOOD E.B.
Extraction and purification of corticotrophin
(J. Biol. Clin. 1950 - 187 - 719)
- 142 - PERRAULT M., DUNET R., DRY J., RAZAMALALA, RADAODY L.
Paranéoplasie cushing's syndrome total regression after removal
of a malignant pulmonary tumor
(Sem. Hôp. Paris 44 - 1031 - 20 Juin 1968)
- 143 - PERGOLA F., GALLIAN A., BERNADES P., CACHIN M.
Hypercorticisme et cancer bronchique - alcalose hypokaliémique
révélatrice
(Médicale des hôpitaux de Paris 1964 - 115 - 879-89)
- 144 - PETERSEN HW.
Reversible Cushing's syndrome caused by a bronchial adenoma
(Southern Med. J. 60 - 138 - Fev. 1967)

- 144 - PHILBERT M., LUTON J.P., FOSSEY R., MATHIEU De, BRICAIRE H.
 Bis Inhibiteurs de la stéroïdogénèse
 (Presse Médicale 4 Mai 1968 - 76 n° 22 1055)
- 145 - IN PINCUS, NOKOV-TAIT (eds)
 Steroid dynamics
 (Academie Press New York 1966 p. 63)
- 146 - PIRART J.
 Données récentes sur la pathogénie des neuropathies diabétiques
 (P.M. 77 n° 35 p. 1205 Août 69)
- 147 - PISAPIA M.
 Endocrine syndrome associated with neoplasm. Report of two cases of
 bronchogenic tumors with hypercorticism and hyperthyroidism
 (NUNT Radiol. 31 - 887 - 99 Aug 65)
- 148 - PLESSIER J.
 Moyens d'investigation biologique et radiologique du pancréas
 (Revue du Prat. 29 n° 19 p. 2861)
- 149 - PRUNTY FTG., BROOKS VEH., DUPRE J., GIMLETTE TMD., HUTCHINSON JSM.
 MAC SWINGY MILLS IH.
 Adrenocortical hyperfunction and potassium metabolism in patients
 with non endocrine tumor and Cushing's syndrome.
 (J. Clin. End. Metab. 1963 - 23 - 737)
- 150 - POTET F.
 Anatomohistologie du pancréas et classification anatomopathologique
 sommaire des tumeurs
 (Revue du Prat. XIX n° 19 , 2843)
- 151 - QUENEAU P.
 Hypercorticismes paranéoplasiques au cours de tumeurs bronchiques.
 Etude clinique, diagnostic pathogénique et thérapeutique
 (Lyon médical n° 40 Mai 1969 p. 13)
- 152 - RODRIGUEZ M.
 Syndrome of adrenocortical hyperfunction associated with malignant
 thymoma (Rev. Soc. Per. Endoc. 2 - 230 - 4 sept. 65)

- 153 - RACADOT J.
Histologie de l'hypophyse au cours des hypercorticismes
(Revue du Prat. T XVI n° 31 - 3)
- 153 - RACADOT J.
bis Communication orale
- 154 - RACADOT J., GIRARD F., PEILLON F., BINOUX M.
Contribution à la physiopathologie de la maladie de Cushing
(Rapport de la IX réunion des endocrinologues de langue française
Masson 1967)
- 155 - RANDLE P.J.,
Glucose fatty acid cycle - on the nature and treatment of diabètes
mellitus.
(Excepta medica fondation - Nex-York 361-367 1967)
- 156 - REICHELHAND
Bronchial carcinoma hypercorticisme
(Schweizer Med. Woch 1964 August - 94 - 1086-7)
- 157 - REMY, RIBET
La phlebographie sélective
(P. M. 27 Déc. 1969)
- 158 - RIGGS B.R., SPRAGUE R.G.
Arch. Med. 108 - 841 - 1961
- 159 - ROSENBERG AA.
Fulminating adrenocortical hyperfunction associated with islet cells
carcinoma of the pancreas - Case report
(J. Clin. End. Metab. 1956/6/6 p. 1364)
- 160 - ROSS E.J.
Endocrine syndrome of non endocrine origine
(Proc. Roy. Soc. Med. 1966 - 59 - 335)
- 161 - ROUGEAUD J.
Anatomo pathologie du thymus
(Gaz Med. France T 76 n° 6 25/11/1969 p. 1029)

- 162 - RAYVIS SS., BETHUME JE.
Radio immuoassayable ACTH in non supressible Cushing's syndrome
(J. Clin. End. Metab. 29-9-1231)
- 163 - RAMBERT P., THERVET F., NALLET J., COULBOIS B., DUCLOS J.
Diabète sucré révélateur de l'association pheochromocytome hypercor-
ticisme surrénalien
(Ann. Endoc. 1967 - 28 - 668-692)
- 164 - SAYLE BA., LANG PA., GREEN WO., BOSWORTH WG., GREGORY R.
Cushing's syndrome due to islet cell carcinoma of the pancreas.
Report of two cases, oue with elevated S H I A and complicated by
aspergillosis
(Ann. Int. Med. 1965 - 63 - 38)
- 165 - SCHMITT et DUC
Syndrome musculaire au cours des endrocinopathies
(Vie Méd. 49 - Sept. 68 p. 1105)
- 166 - SCHOLTZ DA., BAHN R.C.
Thymic tumors associated with Cushing's syndrome : review of 3
cases
(Proc. Mayo. Clin. 1959 - 34 - 433 - 441)
- 167 - SCHIMIZU N., OGATA E., NICHOLSON WE., ESLAND DP., NEY RL., LIDDLE GW.
Studie in the melanotropic activity of hymau plasma and tissues
(J. Clin. Endoc. 1965 - 25 - 984)
- 168 - SIEGMUND H.
Cushing syndrome, thymus -tumor and . landouzy'sche tuberkulose
(Deutsch. Med. Wich. 1948 - 73 - 33-36)
- 169 - SIEGMUND H.
Pathologisch anatomische demonstrationem von korelations -störungen
des inkretorischen systems unter dem klinische bilde des Cushing.
Syndroms und der geschlechtsumstimmung.
(Med. Klin 1947 - 43 - 212-213)

- 170 - SOUTTER L., SOMMERS S., NELMAN AS., ENERSON CP.
Problems in the surgical management of thymine tumor
(Ann. Surg. 1957 - 146 -424-438)
- 171 - STRAUSS AYL., VANDERGELD HWR.
Thymus and humau diseases with and special reference to myasthénia
(Symposium 1966 - 416 - 448)
- 172 - STEEL K., BAERG R.D., ADAMS D.O.
Cushing's syndrome in association with a carcinouroïd tumor of the lung.
(J.C.E.M. 1967 27 - 1285)
- 173 - STEENO O., HEYNS W., VAN BALLEEN, MOOR De P.
Testosterone binding in humau plasma
(Ann. Endoc. T 29 n° 1 Bis)
- 174 - STEENO O., STRIKING, LACQUET, DELABRE, MOOR DE P.
Pigmentation in a case of Cushing 'syndrome with a tumor of the lung
(Acta clin. Berlia 1965 20 - 128)
- 175 - STROTT CA., NUGENT CA., TYLER FH.
Cushing's syndrome caused by bronchial adenoma
(American Dour Medecine 1968 - 44 - 1 - 97)
- 176 - TCHERDAKOFF Ph., SAMARCQ P., CALEXANDRE Jh., IDATTE Jh., MILLIEZ P.
Hypertension artérielle et pheochromocytome
(Sem. des Hôp. 31 - 26 Juin 67 p. 2011)
- 177 - THIBAUT P.
Actualité sur le thymus
(Presse Med. 3 Janv. 1970)
- 178 - TRONCHETI F.
Von hypophysal tumors with produce ACTH like substance
Atti. Acad; Med. Lombard 19 - 1595 - 606 - 1964)

- 179 - TUGAYE A., RENDU Ch., DEUIL R.
Comas avec acidose lactique traités par le phényléthylbiguanide
(Cah. Coll. Med. 1968 - 9 n° 12)
- 180 - U. C. L. A.
Interdepartemental conférences ; Inslet cell tumor of pancreas
- 181 - VINOURED Y.
Diagnostic et traitement du cancer de la prostate
(Concours Médical n° 3 19-3-1966 - 38 - 12)
- 182 - VOGEL M.D., KEAI F.R.Jr., BAHN R.C.
Acute Cushing's syndrome associated with bronchogenic carcinoma
(Pro. Mayo Clin. 1961 - 36 - 387)
- 183 - ISTVON TENYI, BRASH S., ROZSA E.
Hypercorticisme bei periarterite noueuse
(Zeitschr Jun diz Gesart Inn. Med. und ihre Gren 19 - 827 - 9/1/64)
- 184 - WARTER J., BATZENSCHLAGER A., ASCH , WIEDERKEHR J.L.
Hypercorticisme et cancer thymique
(Presse Médicale 73 n° 31 23 Juin 1965 - 1831)
- 185 - WEBSTER G.D., TOUCHSTONE J.C., SURUKI M.
Adrenocortical hyperplasia occurring with metastatic carcinoma of the prostate - Report of a case exhibiting increased urinary aldosterone and glucocorticoid excretion
(J.C.E. 1959 - 19 - 967)
- 186 - WILLIAMS E.D.
Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid
(J. Clin. Path. 1966 - 19 - 114)
- 187 - WILLIAMS ED., KARIM SM., SANDLER H.
Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid
(Lancet 1968 - 1 - 22)
- 188 - WILSON J.
Adrenal structure and function in advanced carcinoma of the breast.
The relation of steroid excretion to adrenal morphology and the

outcome of adrenalectomy with description of a new discriminant function.

(J.M.A. 199 - 474 - 82 - 67)

189 - WISEHM., POHL, GAZZANIGA, HARTWELL, HARRISSON

Hyperadrenocorticism associated with reactivated prostatic
(Surgery - May 1965 - 655 - 64)

189 - WEIL B.

bis Hyphaldosteronismes

(Feuilletts du Praticien T 33 n° 3 Mars 1968)

190 - YALOW.R.S., GLICK SM., ROTH J., BERSON SA.

Radio immuno assay of human plasma ACTH
(Journ. Clin. End. 24 M 19 1964)

191 - ZOLLINGER R.M., MOOVE F.T.

Zollinger Ellison syndrome
(J.M.A. 1968 69)

